

# Излечивающие стратегии при метастазах колоректального рака в печени: обзор

N. Zdenkowski, S. Chen, Andre van der Westhuizen, S. Ackland  
*The Oncologist* 2012;17:201-211

## Абстракт

Колоректальный рак является очень распространенным злокачественным заболеванием и часто манифестирует метастазами в печени, при этом нередко не имеется других проявлений системного заболевания. Первичной стратегией лечения при ограниченном метастатическом поражении печени, позволяющей достичь продолжительных показателей выживания у соответственно отобранных пациентов, является резекция печени с сохранением негативных границ (R0) в комбинации с применением системных антинеопластических препаратов. Продолжаются дебаты относительно того, должна ли первичная опухоль и вторичные опухоли удаляться одновременно или поэтапно. Химиотерапия эффективна относительно конвертации некоторых нерезектабельных метастазов печени в резектабельное заболевание, что позволяет соответственно улучшить показатели выживания. Однако не имеется определенности относительно идеальной схемы химиотерапии как в комбинации с биологическими препаратами, так без них, а также относительно того, в какой момент ее нужно применять. Контroversионной является роль неoadъювантной химиотерапии при исходно резектабельных метастазах печени. Локальная доставка химиотерапевтических препаратов, как с применением хирургического вмешательства, так и без него, может привести к более продолжительным показателям выживания без прогрессирования, но с целью излечения этот метод рутинно не применяется. Этот обзор сфокусирован на методах, позволяющих максимально увеличить показатели выживания без прогрессирования, а именно химиотерапии, хирургическом вмешательстве и локальных методах доставки препаратов.

## Введение

Колоректальный рак (КРР) является вторым наиболее распространенным раком у женщин и третьим наиболее распространенным раком у мужчин в мире, в 2008 году в мире было зарегистрировано приблизительно 1,24 млн. случаев этого заболевания [1]. Это третий наиболее распространенный рак в Австралии после немеланомных раков кожи и рака простаты, в 2007 году в этой стране было диагностировано 14234 КРР [2]. Это второй наиболее распространенный рак у мужчин и женщин соответственно после рака простаты и рака грудной железы [3]. На момент установления диагноза КРР 15–20% пациентов имеют метастазы в печени [4] и 60% пациентов, у которых развивается метастатическое заболевание, также будут иметь метастазы в печени [5]. Продемонстрирована эффективность цитотоксической химиотерапии, также продолжает расширяться роль биологических препаратов.

Стандартом лечения таких пациентов стала резекция метастазов КРР, ограниченных пределами печени [6]. Однако остается не совсем четко определенным место химиотерапии в периоперационном периоде. До 23% пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) считаются исходно резектабельными, а при применении современной цитотоксической химиотерапии еще дополнительно у 12% пациентов метастазы могут стать резектабельными [7]. Резекция печени у соответственно отобранных пациентов может привести к показателю 5-летнего выживания 30% и 10-летнего выживания 17–25%, что рассматривается большинством специалистов как излечение [8,9]. Для того, чтобы метастазы в печени считались резектабельными, процедура должна быть технически осуществимой, остаточный объем печени должен быть >20% и при наличии внепеченочных метастазов их удаление также должно быть осуществимым [10]. Заболевание у пациента рас-

сматривается как потенциально резектабельное, если имеется достаточно высокая вероятность того, что резектабельности можно достичь при использовании неoadъювантного системного или локального лечения. Если метастазы считаются нерезектабельными, клинические исходы существенно хуже и показатель 5-летнего общего выживания (ОВ) для пациентов с синхронным мКРР составляет в США 11%, а показатель 10-летнего выживания приближается к нулю [4].

В этом обзоре рассматривается оптимальный отбор пациентов и выбор времени оперативного вмешательства, а также выбор схемы химиотерапии для пациентов с КРР и потенциально резектабельными метастазами посредством обсуждения серии вопросов. Также обсуждаются методы локального лечения.

## Лечение мКРР

На протяжении последнего десятилетия наблюдался прогресс стандартной первой линии лечения мКРР из применения лишь 5-фторурацила и фолиновой кислоты (5-ФУ/ФК) до добавления к этим препаратам оксалиплатина или иринотекана, а теперь и бевацизумаба. В рандомизированном контролируемом исследовании, в котором сравнивали 5-ФУ/ФК с 5-ФУ/ФК плюс оксалиплатин (схема FOLFOX) у 420 пациентов, при добавлении оксалиплатина был получен более продолжительный интервал выживания без прогрессирования (ВВП), 9,0 месяцев по сравнению с 6,3 месяца ( $p = 0,0001$ ) [11]. В этом исследовании вторичное удаление метастазов было выполнено 3,3% пациентов из группы 5-ФУ/ФК и 6,7% пациентов из группы FOLFOX. Saltz и соавт. [12] сравнили 5-ФУ/ФК с 5-ФУ/ФК плюс иринотекан (схема IFL), а также с одним лишь иринотеканом. Были выявлены существенные преимущества при использовании иринотекана в комбинации

с 5-ФУ/ФК по сравнению с одним лишь иринотеканом и одной лишь схемой 5-ФУ/ФК в терминах интервала ВВП (медиана 7,0 мес. по сравнению с 4,3 мес.;  $p = 0,004$ ), частоты ответа опухоли (39% по сравнению с 21%;  $p < 0,001$ ) и показателя ОВ (14,8 мес. по сравнению с 12,6 мес.;  $p = 0,04$ ). Douillard и соавт. [13] получили подобные результаты. В другом исследовании, в котором сравнивали схему FOLFOX с 5-ФУ/ФК плюс иринотекан (схема FOLFIRI) схема FOLFOX оказывала терапевтический эффект, эквивалентный эффекту схемы FOLFIRI (показатель ВВП 8,0 мес. по сравнению с 8,5 мес.;  $p = 0,26$ ), при этом схема FOLFOX ассоциировалась с меньшей частотой тошноты, рвоты, диареи и фебрильной нейтропении, но более высокой частотой нейропатии [14]. Удаление метастазов был возможным у 22% и 9% пациентов соответственно после применения схемы FOLFOX и FOLFIRI ( $p = 0,02$ ).

Более недавно при наличии метастазов КРР стали использовать биологические препараты, такие как бевацизумаб и цетуксимаб. В 2004 году немецкое исследование, в которое включили 813 пациентов с мКРР, показало, что в первой линии лечения добавление бевацизумаба к схеме IFL привело к получению существенной дополнительной пользы в терминах продолжительности ОВ (20,3 мес. по сравнению с 15,6 мес.), интервала ВВП (10,6 мес. по сравнению с 6,2 мес.) и частоты ответа опухоли (44,8% по сравнению с 6,2%) [15]. Использование более новой инфузионной схемы FOLFIRI в комбинации с бевацизумабом является по крайней мере настолько же эффективным [16,17]. Saltz и соавт. [18] продемонстрировали в 2008 году, что бевацизумаб в комбинации со схемой FOLFOX4 или капецитабином плюс оксалиплатин (схема XELOX) по сравнению с одними лишь схемами FOLFOX4 или XELOX привел к показателю ВВП 9,4 мес. по сравнению с 8,0 мес. ( $p = 0,0023$ ), но не было выявлено никаких различий в показателе частоты ответа опухоли (47% по сравнению с 49%;  $p = 0,31$ ) или времени ОВ (21,3 мес. по сравнению с 19,9 мес.;  $p = 0,77$ ). В это исследование был вовлечен 1401 пациент, подходящий для первой линии химиотерапии при мКРР. Из всех пациентов 8,4% пациентов в ветви бевацизумаба и 6,0% пациентов в ветви сравнения была сделана попытка выполнить излечивающую резекцию метастазов. Исследование CRYSTAL, опубликованное в 2009 году, было исследованием первой линии лечения с использованием цетуксимаба и химиотерапии и в него включили 1198 пациентов с мКРР [19]. Цетуксимаб, добавленный к схеме FOLFIRI, вызвал более продолжительный интервал ВВП (8,9 мес. по сравнению с 8,0 мес.) и более высокую частоту ответа опухоли (46,9% по сравнению с 38,7%), но в ветвях лечения не было выявлено различий в показателе времени ОВ. Частота выполнения резекции метастазов печени R0 составила 4,8% в ветви, содержащей цетуксимаб, по сравнению с 1,7% в ветви применения одной лишь схемы FOLFIRI ( $p = 0,0002$ ). Подгрупповой анализ, выполненный по поводу мутационного статуса гена KRAS, показал, что положительный эффект лечения ограничивался лишь пациентами, у которых опухоли экспрессировали диккий тип (дт) гена KRAS (интервал ВВП 9,9 мес. по сравнению с 8,7 мес.). Было больше пациентов с диким типом гена KRAS в ветви одной лишь схемы FOLFIRI, чем в ветви цетуксимаб плюс FOLFIRI (66,9% по сравнению с 62,1%). Частота выполнения хирургического вмешательства у пациентов с дт гена KRAS не была сообщена. В исследовании OPUS, в которое включали пациентов с дт гена KRAS, цетуксимаб плюс схема FOLFOX

по сравнению с одной лишь схемой FOLFOX привел к более высокому показателю частоты ответа опухоли (57% по сравнению с 34%;  $p = 0,0027$ ) и более продолжительному показателю времени ВВП (8,3 мес. по сравнению с 7,2 мес.;  $p = 0,0064$ ), но существенных различий в продолжительности общего выживания не было выявлено [20]. Добавление цетуксимаба к схеме химиотерапии также привело к более высокой частоте выполнения резекции метастазов (12% по сравнению с 3%;  $p = 0,0242$ ). Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод, что в определенной пропорции пациентов с исходно нерезектабельным заболеванием метастазы могут стать резектабельными после применения химиотерапии. В описанных ранее исследованиях не сообщалось о том, у скольких пациентов заболевание было потенциально резектабельным, поэтому невозможно оценить истинную способность этих схем лечения как конверсионного лечения.

### **Является ли полезной химиотерапия у пациентов с исходно резектабельными метастазами в печени?**

Остается четко не определенной роль противоопухолевого лечения перед выполнением резекции печени у пациентов, у которых метастазы в печени считаются резектабельными на момент установления диагноза. Обоснованием для назначения неoadъювантной химиотерапии является эрадикация микрометастазов, которые могут прогрессировать, пока пациент восстанавливается после операции, оценка чувствительности опухоли к химиотерапии, а также уменьшение объема известных метастазов, что позволяет легче выполнить их резекцию [21]. Как сравнение, неoadъювантная химиотерапия может назначаться пациенткам с местно распространенным раком грудной железы и было показано, что показатели выживания без заболевания (ВБЗ) и общего выживания эквивалентны показателям, достигнутым при исходно операбельных опухолях, при этом достигался лучший местно-региональный контроль и более высокая частота удаления опухоли грудной железы [22].

Идея о том, что химиотерапия может использоваться как помощник в селекции тех пациентов, которые получают пользу от назначения неoadъювантной химиотерапии, возникла из французского исследования, которое продемонстрировало, что пациенты, у которых заболевание прогрессировало на химиотерапии, имели намного более низкую вероятность 5-летнего выживания, чем пациенты, которые среагировали на химиотерапию или у которых заболевание оставалось стабильным (соответственно 8% по сравнению с 37% и 30%;  $p < 0,0001$ ) [23]. Изучаемая популяция пациентов имела заболевание в очень поздней стадии, включая внепеченочные метастазы, и использовались дополнительные абляционные методики. Та же группа исследователей также сообщила о показателе 5-летнего выживания у пациентов с полным ответом опухоли по сравнению с пациентами без полного ответа опухоли (76% по сравнению с 45%;  $p = 0,004$ ) [24]. Allen и соавт. [25] также сообщили, что у 17 пациентов, которые прогрессировали на неoadъювантной химиотерапии, показатель 5-летнего выживания составил 38% по сравнению с 85% у 29 подобных пациентов, заболевание у которых не прогрессировало. Можно предположить, что если заболевание пациента прогрессировало на неoadъювантной химиотерапии, но все еще остается резектабельным, тогда показатели выживания после выполнения

операции все равно намного лучше, чем показатель 5-летнего выживания 0–10% в случае отказа от оперативного вмешательства. Но сказанному противоречат данные, полученные в немецкой серии из 160 пациентов, которым выполнялась резекция печени после химиотерапии; не было засвидетельствовано различий в показателе 5-летнего выживания (34% по сравнению с 36%) [26].

В исследовании EORTC 40983 была сделана попытка разрешить дилемму относительно того, имеется или не имеется польза от неoadъювантной химиотерапии у пациентов с исходно резектабельными мКРР, ограниченными печенью. В этом исследовании 364 пациента были рандомизированы на непосредственное хирургическое вмешательство или шесть циклов неoadъювантной химиотерапии с применением схемы FOLFOX4, после которой выполнялось хирургическое вмешательство, а затем еще шесть циклов химиотерапии FOLFOX4 [27]. Различия в медиане времени ВВП не были статистически значимыми, 11,7 мес. для ветви одного лишь хирургического вмешательства и 18,7 мес. для ветви химиотерапии плюс хирургическое вмешательство (соотношение риска [СР], 0,79;  $p = 0,058$ ). Одиннадцать пациентов в обеих ветвях были исключены после рандомизации, в основном как результат наличия более запущенного заболевания, чем в начале подозревали. Анализ всех пациентов, включенных в исследование, продемонстрировал более высокий показатель 3-летнего ВВП (36,2%) в ветви химиотерапии плюс хирургическое вмешательство, чем в ветви одного лишь хирургического вмешательства (28,1%) (СР, 0,77;  $p = 0,041$ ). Когда из анализа исключили пациентов, у которых метастазы были нерезектабельными (17% в обеих ветвях), пациенты, которым выполнили хирургическое вмешательство, имели существенно более высокий показатель 3-летнего ВВП, 42,4% по сравнению с 33,2% (СР, 0,73;  $p = 0,025$ ). Семьдесят девять процентов пациентов, распределенных в группу химиотерапии, завершили шесть запланированных дооперационных циклов, и 44% завершили шесть запланированных послеоперационных циклов, что указывает на то, что эта схема химиотерапии не очень хорошо переносится, по крайней мере, после резекции печени. Химиотерапия привела к более высокой частоте послеоперационных осложнений (25% по сравнению с 16%;  $p = 0,04$ ), но все осложнения были обратимыми. Семь процентов пациентов, рандомизированных на неoadъювантную химиотерапию, впоследствии были оценены как нерезектабельные вследствие прогрессирования заболевания во время прохождения курса химиотерапии. Это исследование указало на положительный эффект периоперационной химиотерапии, но все же остается неясно, с чем связан положительный эффект, с неoadъювантным или адъювантным компонентом химиотерапии.

Лучшая селекция пациентов позволит им получить наибольший положительный эффект от неoadъювантной химиотерапии. В ретроспективном обзоре данных из международного регистра LiverMetSurvey Adam и соавт. [28] выполнили анализ 1417 пациентов с исходно резектабельным, метастатическим, ограниченным пределами печени мКРР, которым либо сразу выполняли хирургическое вмешательство, либо сначала проводили курс неoadъювантной химиотерапии, а после этого выполняли хирургическое вмешательство. Показатель 5-летнего общего выживания в обеих группах (группа одного лишь хирургического вмешательства и группа хир. вмешательства плюс химиотерапия) составил 60% ( $p = 0,57$ ). У пациентов с

размерами опухолей  $> 5$  см послеоперационная химиотерапия привела к более высокому показателю 5-летнего ОВ, чем у пациентов, которые не получили послеоперационную химиотерапию (58% по сравнению с 33%;  $p < 0,01$ ). Однако у пациентов с размерами опухоли  $< 5$  см неoadъювантная химиотерапия не оказала влияния на показатели выживания.

В настоящее время проводится включение пациентов в исследование АТТАСНЕ, разработанное австралийской группой AGITS, и в нем будет изучаться проблема соотношения времени назначения химиотерапии с хирургическим вмешательством. Это РКИ, в котором сравнивается дооперационная и адъювантная химиотерапия в стиле исследования EORTC с одной лишь адъювантной химиотерапией с использованием оксалиплатина и 5-ФУ или капецитабина у пациентов с исходно операбельными метастазами колоректального рака в печени. В небольшом нерандомизированном исследовании, в котором сравнивалась неoadъювантная или адъювантная химиотерапия у пациентов с исходно резектабельными метастазами в печени, не выявило различий в показателях ОВ или ВБЗ между двумя стратегиями [29].

### **Может ли химиотерапия надежно конвертировать нерезектабельные метастазы в резектабельные?**

На протяжении двух последних десятилетий в некоторые исследования мКРР, имевшие широкую базу, включали пациентов с метастазами в печени, которые стали резектабельными после периода назначения химиотерапии, и приблизительно у 6–9% пациентов была выполнена резекция [11, 14]. В этой ситуации, когда имеются потенциально резектабельные метастазы в печени, критически важным является ответ опухоли на лечение, чтобы возможным стало оперативное вмешательство [30]. De Gramont и соавт. [11] подтвердили, что добавление оксалиплатина к 5-ФУ/ФК оказало положительный эффект, в результате чего удалось достичь частоты ответа опухоли 50,7% по сравнению с 22,3% при использовании только лишь 5-ФУ/ФК, при этом максимальный ответ на лечение был отмечен соответственно через 9 и 12 недель. В рандомизированных сравнениях схемы FOLFOX6 и FOLFIRI были эквивалентными при мКРР, показатели частоты ответа опухоли соответственно составили 54% и 56%, а медиана времени до максимального ответа — 1,8 мес. и 2,1 мес. [14]. Эти данные позволяют предположить, что у более половины всех пациентов с потенциально резектабельным заболеванием метастазы могут стать резектабельными при предварительном применении химиотерапии на основе иринотекана или оксалиплатина.

В исследованиях пациентов, которых специфически избирали с целью выполнения излечивающей резекции, когда исходное заболевание является пограничным или нерезектабельным, частота выполнения резекции после химиотерапии в действительности намного выше, чем в неселективных группах пациентов. Adam и соавт. [7] опубликовали данные, полученные в серии из 1104 пациентов с исходно нерезектабельными метастазами в печени, которым была назначена химиотерапия; у 12,5% пациентов смогли выполнить резекцию печени. В другом французском исследовании, выполненном Bismuth и соавт. [31], в которое включили 330 пациентов, неoadъювантная химиотерапия с применением схемы FOLFOX позволила достичь частоты выполнения резекции метастазов 16%, при этом после медианы наблюдения в динамике 42 месяца за

пациентами после резекции показатель выживания без заболевания составил 36%. Медиана продолжительности химиотерапии до операции составила 8 мес, а после операции — 6 мес. В подобном итальянском исследовании, в которое включили 40 пациентов, получивших до операции схему FOLFIRI на протяжении 3–6 мес, а после операции схему FOLFIRI на протяжении 3 мес., заболевание у 13 пациентов (32,5%) стало резектабельным и медиана продолжительности ВБЗ составила 14 месяцев [32]. В более недавнем исследовании в этой популяции пациентов с потенциально резектабельными метастазами в печени, легких, брюшине и лимфатических узлах был достигнут показатель частоты ответа опухоли 70,4% при использовании 5-ФУ/ФК, оксалиплатина и иринотекана (схема FOLFOXIRI) [33]. Резекция была выполнена у 19% пациентов и показатель 5-летнего ВБЗ составил 29%, однако за счет увеличения частоты токсических эффектов. Однако, описанные выше четыре исследования показали, что повторная резекция печени по поводу повторных метастазов в печень технически осуществима и эффективна [7,31-33].

Остается неопределенной потенциальная польза добавления биологических препаратов к химиотерапии у пациентов с резектабельными или потенциально резектабельными метастазами в печени. Были получены вариабельные результаты при применении биологических препаратов в ограниченном количестве исследований, преимущественно исследований I–II фазы. Применение в первой линии лечения бевацизумаба плюс оксалиплатин и 5-ФУ привело к более продолжительному интервалу ВБП у пациентов с мКРР по сравнению с оксалиплатином и 5-ФУ плюс плацебо, но бевацизумаб не оказал влияния на частоту ответа опухоли и показатель времени ОВ [18]. В популяции этого исследования, селекция которой не проводилась с целью проведения резекции метастазов, у 8,4% пациентов в ветви бевацизумаба заболевание стало резектабельным по сравнению с 6,1% пациентов в ветви плацебо (о показателе  $p$  не сообщалось). Информация о числе пациентов, которым на самом деле выполнили резекцию метастазов R0, не была доступной на момент появления отчета об исследовании. В исследовании II фазы, в которое включили 58 пациентов с потенциально резектабельными метастазами и которым назначили неоадьювантное лечение капецитабином и бевацизумабом, частота ответа опухоли составила 73,2% и лишь у 5,4% пациентов отметили прогрессирование заболевания на протяжении шести дооперационных циклов химиотерапии [34]. Резекция метастазов была выполнена у 92% этих пациентов высокого риска. В этом исследовании лечение бевацизумабом было прекращено за пять недель до операции и было возобновлено через пять недель после операции, при этом отмечалась низкая частота побочных эффектов. У шести процентов пациентов была необходимость в переливаниях крови. Если анализировать в целом эти исследования, то они продемонстрировали, что лечение бевацизумабом технически осуществимо до и после операции, при этом препарат не влияет на частоту хирургических осложнений и, возможно, способствует улучшению клинических исходов. Однако, эффективность этого препарата необходимо формально проверить в РКИ.

Цетуксимаб был изучен у пациентов с резектабельными и потенциально резектабельными метастазами в печени. Van Cutsem и соавт. [19] добавили цетуксимаб к схеме FOLFIRI и это позволило выполнить резекцию метастазов у 7,0% па-

циентов по сравнению с 3,7% пациентов в ветви одной лишь схемы FOLFIRI, при этом частота выполнения резекции R0 была низкой (4,8% по сравнению с 1,7% всей популяции исследования). Однако включенные с исследованием пациенты имели различные проявления мКРР и они не селектировались как потенциальные кандидаты на выполнение резекции печени. В рандомизированном исследовании II фазы проводили сравнение цетуксимаба плюс схема FOLFOX6 либо схема FOLFIRI у 114 пациентов с потенциально резектабельными метастазами КРР, ограниченными пределами печени, и было показано, что уменьшение размера метастазов и последующая резекция R0 стала возможной соответственно у 38% и 30% пациентов [35]. Более высокая частота ответа опухоли была отмечена, когда пациенты были ретроспективно стратифицированы относительно мутационного статуса гена KRAS, и частота резектабельности в группе с дт гена KRAS увеличилась с 32% на исходном уровне до 60% после химиотерапии. Токсические эффекты химиотерапии включали кожные реакции, нейтропению и нейропатию; один пациент умер вследствие ТЭЛА и еще один умер в результате прогрессирования заболевания и диареи. Частота операционных осложнений существенно не различалась. Снова, это исследование указывает на то, что дооперационное применение цетуксимаба осуществимо и может способствовать повышению частоты резектабельности метастазов в подгруппе пациентов с дт гена KRAS, но перед тем, как сделать окончательный вывод, необходимы дополнительные подтверждающие исследования.

### **Будет ли повышать неоадьювантное лечение частоту хирургических осложнений?**

Хирурги, специализирующиеся на печени, обеспокоены безопасностью применения химиотерапии до операции, поскольку при токсических эффектах препаратов может возрасть периоперационная заболеваемость и смертность. Имеются сообщения о том, что схемы лечения на основе иринотекана и оксалиплатина оказывают повреждающий эффект на печень и влияют на показатели заболеваемости [27, 32, 33, 35, 45, 46]. Но то, влияет ли осмотрительно назначенная химиотерапия на долгосрочные клинические исходы, все еще остается предметом дебатов и клинических исследований.

Форма стеатоза, ассоциирующаяся с иринотеканом, отнесена к категории неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), а последующая аккумуляция липидов в печени вызывает фиброз [36]. Хотя предшественник НАСГ, жировая инфильтрация печени, чаще всего является доброкачественной, воспаление, ассоциирующееся с НАСГ, приводит к циррозу в 9–20% случаев, а у 40–60% пациентов с циррозом в пределах 5–7 лет развивается печеночная недостаточность или гепатома. Принимая во внимание тот факт, что жировая инфильтрация печени является наиболее распространенной формой хронического заболевания печени в западных странах, ее наличие оказывает влияние на выбор препаратов. Схема FOLFIRI может вызвать стеатогепатит у 4–28% пациентов, и в одном исследовании пациенты со стеатогепатитом имели более высокие показатели смертности на 90-й день (14,7% по сравнению с 1,6%) [37, 38]. В обзоре 2010 года, в котором проанализировали 334 последовательных хирургических образца печени, частота выявленного стеатоза составила 33%, но единственным идентифицированным независимым фактором риска был индекс

массы тела  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, а у 50 пациентов, которые получили неoadъювантную терапию иринотеканом, не было выявлено существенно более высокой частоты стеатоза или стеатогепатита [39]. НАСГ с большей вероятностью может возникнуть при более продолжительных курсах и более высоких общих дозах иринотекана, поэтому клиницисты должны осторожно назначать этот препарат до и после операции.

Rubbia-Brandt и соавт. [40] выполнили серию гистопатологических исследований и показали, что оксалиплатин вызывает дилатацию синусоидов, перисинусоидальный фиброз и фибротическую венулярную окклюзию. В этом сообщении 78% пациентов имели дилатацию синусоидов, но не сообщалось о каких-либо корреляциях с заболеваемостью и смертностью. Имеются противоречивые доказательства относительно того, оказывает ли влияние схема FOLFOX на частоту кровотечений, инфицирование раны или периоперационную смертность [27]. В 2006 году было опубликовано исследование Vauthey и соавт. [38], в котором изучались биопсии после применения схемы FOLFOX и было показано, что в 19% случаев имела дилатация синусоидов, но не наблюдались более высокие показатели хирургической заболеваемости или смертности. Aloia и соавт. [41] выявили, что среди пациентов, получивших лечение схемой FOLFOX, 19% имели дилатацию синусоидов, которая ассоциировалась с более высоким показателем заболеваемости, но эти изменения не оказывали влияния на смертность. В исследовании EORTC 40983 хирургическими осложнениями, частота которых существенно различалась между группой применения химиотерапии FOLFOX до операции и группой одного лишь хирургического вмешательства, были общая заболеваемость (25% по сравнению с 16%), билиарная фистула (8% по сравнению с 4%), печеночная недостаточность (7% по сравнению с 5%) и интраабдоминальная инфекция (7% по сравнению с 2%), но показатели послеоперационной смертности между группами не различались [27]. В более недавней серии из 196 пациентов провели корреляцию между гистологическими данными и долгосрочными клиническими исходами и выявили, что пациенты, получившие лечение оксалиплатином, имевшие опухоли размером  $> 5$  см, а также с повышенными уровнями щелочной фосфатазы или гамма-глутамил-трансферазы имели более высокую вероятность развития дилатации синусоидов 2 или 3 степени тяжести и существенно более короткий интервал выживания без рецидива (СР, 2,05;  $p = 0,005$ ), а также более высокую частоту внутривенного рецидива опухоли (66,7% по сравнению с 30,5%;  $p = 0,003$ ) [42]. В этом исследовании НАСГ и фиброз не ассоциировались с худшими клиническими исходами в плане выживания.

Более высокой частоты ответа опухоли можно достичь, если скомбинировать оксалиплатин, иринотекан и 5-ФУ/ФК, но за счет более высокой частоты токсических эффектов. После применения неoadъювантной химиотерапии FOLFOXIRI был выполнен обзор гистологических данных по образцам печени, которые находились рядом с метастазами, и было показано, что в 100% образцов имела дилатация синусоидов (степень 1 — 52%; степень 2 — 48%), в 78% имелся стеатоз (степень 3 — 5%) и в 5% имелся стеатогепатит [33]. Через 3 месяца после хирургического вмешательства не было зарегистрировано ни одного случая смерти. Было продемонстрировано, что до шести циклов химиотерапии (3 месяца) являются безопасными, но большая продолжительность химиотерапии при-

водит к повышению показателей хирургической заболеваемости [43]. Этот анализ свидетельствует о том, что короткий дооперационный курс с использованием всех трех препаратов технически осуществим, и это может быть подходом, позволяющим существенно уменьшить размеры метастазов печени перед резекцией.

Изменения, вызванные неoadъювантной химиотерапией, могут персистировать до 4 месяцев; однако хирургический риск является самым высоким на протяжении первого месяца после последней дозы. Исследование серии из 750 последовательных резекций печени показало, что если хирургическое вмешательство выполнялось в пределах 4 недель после химиотерапии, частота осложнений составляла 11%, по сравнению с частотой 5,5% через 5–8 недель и 2,6% через 9–12 недель после химиотерапии ( $p = 0,0009$ ) [44].

Бевацизумаб может вызвать кровотечение, замедленное заживление раны и перфорацию кишки, но если препарат отменяют за 4–6 недель до операции и возобновляют не ранее, чем через 4–6 недель после операции, частота осложнений не увеличивается [45]. Для цетуксимаба не было продемонстрировано, что этот препарат повышает показатели хирургической заболеваемости и смертности, когда его комбинируют с химиотерапией перед выполнением резекции печени [11,19].

### **Кому должна выполняться резекция печени?**

В согласованном заявлении экспертов относительно критериев технической резектабельности печени было предложено, что после хирургического вмешательства должно оставаться минимум 20% исходного объема печени (или больше, если имелось заболевание печени), сформированного по крайней мере двумя смежными сегментами с адекватным билиарным дренажем, а также сосудистым притоком и оттоком [10]. С целью проспективной оценки и селекции пациентов, которые имеют наибольшую вероятность получить пользу от резекции печени, использовались несколько систем с подсчетом баллов. Оценка разных систем с подсчетом баллов, предложенных Nordlinger, Fong, Iwatsuki и Mayo Clinic, не обнаружила каких-либо преимуществ ни одной системы, поскольку предсказание 5-летнего выживания с их помощью имело лишь незначительные преимущества перед простым угадыванием [47]. Дополнительная предиктивная система баллов, индекс Basingstoke, описывает шесть дооперационных критериев, которые стратифицируют риск рецидива опухоли и специфической для рака смертности [5]. Предикторами плохих показателей выживания были: более чем три метастаза в печени, первичная опухоль с положительными лимфоузлами, низко дифференцированная первичная опухоль, метастазы за пределами печени, диаметр опухоли  $\geq 5$  см и уровень раковоэмбрионального антигена (РЭА)  $>60$  нг/мл. Пациенты в наихудшей прогностической категории имели медиану времени специфического для рака выживания 0,7 года по сравнению с пациентами в наилучшей категории, которые имели медиану времени специфического для рака выживания 7,4 года. Эти системы баллов оценки клинического риска не являются предиктивными перед применением неoadъювантной химиотерапии, но они обладают предиктивностью после того, как была использована неoadъювантная химиотерапия и перед тем, как выполняется резекция печени [48].

Критически важной является селекция пациентов для выполнения резекции печени, если ставится цель достичь в обычной клинической практике тех же клинических исходов, которые были достигнуты в клинических исследованиях. Модель OncoSurge является компьютерным протоколом оценки резектабельности, который был разработан с использованием подтвержденного метода, с помощью которого оценивались 252 пациента, рассматриваемые как кандидаты на резекцию печени [49]. Непосредственная резекция может выполняться у тех пациентов, которые имеют четыре или меньше метастазов в непораженной другим заболеванием печени, у которых в процесс вовлечена лишь одна доля, достаточно четко определены границы метастазов при радиологическом исследовании и отсутствует аденопатия в районе портальной вены. Хирургическое вмешательство после неoadъювантной химиотерапии может рассматриваться в том случае, если отмечена положительная реакция на лечение у пациентов, имевших более чем четыре метастаза, и у пациентов, имевших аденопатию в районе портальной вены. Абсолютными противопоказаниями к резекции печени являются печеночная недостаточность, нерезектабельное внепеченочное заболевание, вовлечение в патологический процесс  $> 70\%$  объема печени и состояние пациента, не позволяющее выполнить операцию. Факторами, которые не оказывали влияния на выбор стратегии лечения, были возраст, стадия первичной опухоли, время выявления метастазов, трансфузии крови в анамнезе, тип резекции печени, уровень РЭА до резекции и перенесенная ранее гепатэктомия. Модель OncoSurge была подтверждена при ее сопоставлении с рекомендациями, сделанными для 98 пациентов на встрече мультидисциплинарной команды в британском гепатобилиарном центре, и была продемонстрирована конкордантность в 93 из 98 случаев ( $\kappa = 0,850$ ) [50]. Это полезный инструмент для гепатобилиарных хирургов, облегчающий принятие решений в конкретных клинических случаях, особенно, когда имеется неопределенность относительно соотношения риск-польза для выполнения резекции печени.

Хирурги могут встретиться с проблемой принятия решения в небольшом проценте случаев (4%), когда метастазы в печени исчезают после курса дооперационной химиотерапии. У пациентов, у которых отмечено исчезновение радиологических признаков метастазов, все равно нужно выполнить резекцию пораженных сегментов печени, поскольку отмечается плохая корреляция между исчезновением радиологических признаков и реальным ответом опухоли, и у большинства таких пациентов все еще остается в печени жизнеспособная опухоль [51]. В рандомизированном исследовании 150 пациентов с мКРР, которых оценивали на предмет возможности выполнения резекции печени, скомбинировали два метода исследования — позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ) с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой и компьютерную томографию (КТ), и было выявлено, что при использовании двух методов диагностики было выполнено меньше бесполезных лапаротомий (28% по сравнению с 45%;  $p = 0,042$ ), чем при использовании одной лишь КТ [52]. Бесполезная лапаротомия определялась как субтотальная резекция метастазов, выявление при лапаротомии доброкачественного заболевания печени или период ВБЗ  $< 6$  месяцев. Систематический обзор исследований, в которых сравнивалась КТ с ПЭТ-КТ с целью выявления метастазов КРР в печени, выявил, что применение ПЭТ-КТ приводило к более высокой точности выявления внепеченочных и

печеночных метастазов и предсказания локального рецидива [53]. Обсервационное исследование 100 пациентов, у которых стадирование онкопроцесса перед выполнением резекции печени проводилось с применением КТ-ПЭТ, продемонстрировало показатель 5-летнего ОВ 58%, что существенно превышало сравнимые исторические показатели выживания [54]. Из этой когорты пациентов 52 пациента имели синхронные метастазы, 63 пациента имели лишь один метастаз в печени, у 78 пациентов метастазы были лишь в одной доле, у 60 пациентов метастазы имели диаметр  $< 5$  см, у 52 пациентов границы здоровой ткани превышали 1 см и у 75 пациентов была выполнена объемная резекция печени (более трех сегментов). Ни в одно из описанных выше исследований не включались пациенты, которые получили неoadъювантную химиотерапию. ПЭТ изображение имеет меньшую чувствительность, если оно выполняется в пределах 4 недель после применения последней дозы неoadъювантной химиотерапии, что ограничивает способность этого метода исследования оценивать ответ опухоли на лечение.

В определенной подгруппе пациентов возможна вторая и третья резекция рецидивирующих метастазов в печени, при этом показатель 5-летнего выживания составляет 39% у пациентов с рецидивом метастазов лишь в печени [55]. В этой небольшой подгруппе независимыми предикторами выживания было выполнение резекции RO и сохранение интервала больше 1 года между гепатэктомиями [56].

## **Роль адъювантной химиотерапии после выполнения резекции печени**

Учитывая тот факт, что имеются в наличии доказательства положительного эффекта адъювантного лечения КРР с положительными лимфатическими узлами, можно предположить, что после выполнения резекции печени адъювантное лечение является необходимым; но доказательств для такого подхода в наличии не имеется. В исследовании MOSAIC было продемонстрировано, что у пациентов, которым была выполнена резекция при III стадии КРР, 5-летний показатель ВБЗ при использовании схемы FOLFOX был лучше показателя ВБЗ при использовании 5-ФУ/ФК (66,4% по сравнению с 58,9%;  $p = 0,005$ ) [57]. Для иринотекана плюс 5-ФУ/ФК не было показано, что эта схема при адъювантном лечении имеет преимущества перед 5-ФУ/ФК [58]. Показатель общей смертности на 40% выше, если период промедления с назначением адъювантной химиотерапии составляет  $\geq 2$  месяцев [59]. В одном из исследований пациентов, которым выполнялась резекция метастазов КРР в печени, адъювантная химиотерапия с применением 5-ФУ/ФК привела к лучшему показателю 4-летнего ВБЗ (42% по сравнению с 32%;  $p = 0,28$ ), чем применение одного лишь хирургического вмешательства, но химиотерапия не оказала влияния на показатель ОВ [60]. Систематический обзор и мета-анализ четырех исследований периоперационной химиотерапии при выполнении резекции печени выявили, что отсутствовал положительный эффект на показатель ОВ (СР, 0,74; 95% ДИ 0,53–1,04), но был выявлен положительный эффект на показатель выживания без рецидива в размере 25% (СР, 0,75; 95% ДИ 0,62–0,91) [61]. Но в анализ показателя ОВ не были включены результаты большего исследования EORTC, которые могли бы его изменить. В указанных исследованиях применялась более старая схема химиотерапии (5-ФУ), за исключением исследования EORTC, в котором ис-

пользовалась схема FOLFOX4. Сравнение схемы FOLFIRI и 5-ФУ/ФК не продемонстрировало положительного эффекта на показатели ВБЗ или ОВ, но выявило дополнительные токсические эффекты при использовании схемы, содержащей иринотекан [62]. Ретроспективный анализ применения схемы FOLFOX или FOLFIRI по сравнению с 5-ФУ/ФК при метастатическом заболевании показал преимущества для совокупных результатов применения FOLFOX или FOLFIRI, но большинство пациентов не получали ранее схем химиотерапии, содержащих оксалиплатин или иринотекан [63]. Для бевацизумаба, который добавлялся к модифицированной схеме мFOLFOX6, и цетуксимаба, который добавлялся к мFOLFOX6 у пациентов с опухолями, имевшими дт гена KRAS, не было продемонстрировано положительного влияния при адъювантном лечении после выполнения резекции при II или III стадии КРР [64, 65]. Поэтому не может рекомендоваться добавление любого из этих биологических препаратов к химиотерапии после выполнения резекции печени, пока не будут в наличии положительные данные высокого качества. Вскоре ожидаются данные исследования AGO15, которые позволят определить, оказывает ли неоадъювантная химиотерапия положительный эффект на показатель ВБП по сравнению с одной лишь адъювантной терапией.

### **Роль местного лечения при метастазах в печени**

При лечении метастазов КРР в печени могут применяться методы локальной абляции, если выполненная резекция печени не считается оптимальной или излечивающая резекция печени не осуществима. Варианты выбора включают радиочастотную абляцию (РЧА), эмболизацию портальной вены (ЭПВ), инфузионную химиотерапию в печеночную артерию (ИХПА), эмболизацию с использованием изотопа Итриум-90, криотерапию и микроволновую терапию. Результаты при РЧА являются переменными, показатели 5-летнего выживания колеблются от 14% до 55% и показатели локального рецидива от 3,6% до 60%, при этом процедура ассоциируется с низкими показателями заболеваемости и смертности [66]. Резекция печени ассоциируется с лучшими показателями выживания, чем резекция плюс РЧА или одна лишь РЧА [67]. При селективной эмболизации портальной вены выполняется обструкция правой или левой портальной вены с целью вызвать атрофию половины печени, снабжаемой кровью через эту вену, и гипертрофию оставшейся печени [68]. Эта методика позволяет выполнить хирургическое вмешательство у пациентов, которые в ином случае не являлись бы кандидатами на хирургическое вмешательство вследствие неадекватного печеночного резерва. Если метастазы невозможно удалить при одном хирургическом вмешательстве, можно выполнить двухстадийную гепатэктомию, при этом сначала удаляются метастазы из той части печени, которая в будущем будет оставлена, а через 2–3 месяца выполняется основная гепатэктомия, при которой удаляется доля печени с оставшимися метастазами [69].

При ИХПА препараты доставляются через хирургически имплантированный катетер в тот сегмент печени, который поражен метастазами. С помощью этого метода доза препаратов доставляется непосредственно в опухоль, при этом делается предположение, что макростазы (> 0,5 см) получают более 80% своего кровоснабжения через печеночную артерию, в противовес гепатоцитам, которые кровоснабжа-

ются через портальную вену [70]. В систематическом обзоре семи исследований, в которые включили 592 пациента, получавших адъювантное лечение с помощью ИХПА, не было выявлено какого-либо положительного эффекта на показатель ОВ (СР, 1,089; 95% ДИ 0,887–1,334) [71]. Можно обеспечить облучение непосредственно метастазов посредством инфузии микросфер изотопа Итриум-90 через печеночную артерию, при этом микросферы заклиниваются на уровне печеночной микроциркуляции; однако этот метод используется преимущественно при паллиативном лечении [72].

### **Как выбрать оптимальный момент для выполнения резекции печени?**

Продолжаются дискуссии относительно того, какую тактику выбрать для пациентов, у которых синхронно имеется первичная опухоль и метастазы, а именно одновременное вмешательство или поэтапное. Martin и соавт. [78] полагают, что если планируется адъювантная химиотерапия, предпочтение нужно отдавать одновременной резекции первичной опухоли и метастазов в печени, чтобы свести к минимуму задержку перед началом системной терапии. В ретроспективной серии, в которой сравнивалась одновременная резекция с поэтапным хирургическим вмешательством, не было выявлено явных различий в хирургических исходах, за исключением продолжительности пребывания в стационаре. Размер метастазов в печени, а также число и пропорция больших гепатэктоми (32% по сравнению с 33%) были подобными, а продолжительность пребывания в стационаре составила 10 дней при одновременном вмешательстве по сравнению с 18 дней при поэтапном выполнении вмешательства ( $p = 0,001$ ). В противовес этому мнению, ретроспективный обзор 135 одновременных и 475 поэтапных вмешательств показал, что показатели смертности были подобными, когда выполнялись небольшие гепатэктомии (1% для одновременных и 0,5% для поэтапных), но наблюдались более высокие показатели смертности при одновременном выполнении большой гепатэктоми и колэктомии (8,3% для одновременных по сравнению с 1,4% для поэтапных) [79]. Систематический обзор 16 контролируемых исследований показал, что показатели 5-летнего выживания у пациентов с поэтапными и синхронными резекциями были подобными; однако группы непосредственно не сравнивались и отсутствуют рандомизированные данные [80]. Синхронное оперативное вмешательство традиционно было ограничено правосторонними первичными опухолями, а также пациентами с менее обширным поражением печени, однако Capussotti и соавт. [81] опровергли эту точку зрения, опубликовав сообщение о безопасных и эффективных больших гепатэктомиях при левосторонних первичных опухолях и опухолях прямой кишки. В своем исследовании 79 пациентов они выявили, что показатель общей заболеваемости был выше (56,3% по сравнению с 32,6%;  $p = 0,0369$ ) и время пребывания в стационаре было более длительным (20,5 дней по сравнению с 13,6 дней;  $p = 0,00001$ ) в группе поэтапного хирургического вмешательства. Однако частота переливания крови и плазмы была выше у пациентов с синхронными резекциями — соответственно 41,9% по сравнению с 16,7% ( $p = 0,0131$ ) и 54,8% по сравнению с 31,3% ( $p = 0,037$ ). Пациентам, у которых имеются большие или более многочисленные метастазы в печени, коморбидные состояния и левосторонние опухоли толстой кишки, с большей вероятностью будет выполняться поэтапное вмешательство;

однако учитывая приведенные выше данные, имеется тенденция в направлении расширения критериев выполнения одномоментного хирургического вмешательства [80].

Имеется доказательство того, что частот рецидива опухоли выше и возможно подобна частоте, которая регистрируется при одном лишь наблюдении, если имеется отсрочка > 8 недель в начале адьювантной химиотерапии после резекции первичной опухоли толстой кишки без метастазов [82]. Это позволяет предположить, что одновременное вмешательство может иметь преимущество у пациентов, у которых планируется адьювантная химиотерапия, поскольку поэтапная процедура приведет к существенной отсрочке начала химиотерапии. И альтернативно, эти пациенты могут получить пользу от неоадьювантной химиотерапии, хотя и не имеется доказательной базы для поддержки такого подхода. Некоторые авторы советуют отсрочить резекцию печени, чтобы позволить опухоли проявить свое биологическое поведение [83]. В ретроспективном обзоре 73 пациентов не было выявлено каких-либо различий в показателях выживания, когда сравнивали подход с немедленным выполнением операции и предоставлением периода наблюдения, хотя это исследование и не могло выявить эффекты умеренного размера [84]. Большая пропорция пациентов, которых считают подходящими для выполнения резекции печени (особенно те пациенты, у которых имеются плохие прогностические характеристики), вероятно, имеют скрытые метастазы на момент первичной оценки. Если на протяжении периода ожидания развиваются новые метастазы в печени за пределами предложенных границ выполнения резекции, или метастазы появляются в других местах, тогда маловероятно, чтобы сразу выполненное хирургическое вмешательство привело бы к существенному увеличению выживания.

Если пациенту назначается неоадьювантная химиотерапия, то ее целью является способствовать максимальному уменьшению размеров метастазов в печени для облегчения хирургического вмешательства, а также обеспечить контроль микрометастазов. В идеале лечение должно быть достаточно продолжительным, чтобы обеспечить максимальный ответ опухоли, но достаточно коротким, чтобы свести к минимуму токсические эффекты и хирургическую заболеваемость. В исследовании de Gramont и соавт. [11] медиана времени до получения ответа опухоли при использовании схемы FOLFOX составила 9 недель. В больших рандомизированных исследованиях редко сообщают о показателе времени до получения максимального ответа опухоли. При исследовании 35 пациентов, получавших неоадьювантную химиотерапию схемой FOLFOX и бевацизумабом, было выявлено, что максимальный ответ опухоли возникал через 2–4 месяца и не отмечалось какого-либо существенного дополнительного ответа через 4–6 месяцев [85]. Было показано, что трехмесячный курс химиотерапии является безопасным, как описано выше, а 9–16-недельный курс лечения выглядит идеальным.

Не так ясно, что нужно делать, если адьювантная химиотерапия была проведена после резекции первичной опухоли толстой кишки в III стадии, а метастазы в печени развиваются в более позднем периоде. Если требуется проведение химиотерапии, выбор схемы базируется на мнении экспертов, а именно, провести ли повторное лечение теми же препаратами или перейти на альтернативную схему на основе предположения, что ранее использованные препараты не обеспечили достаточный контроль заболевания. Не имеется опубли-

кованных исследований и не проводится в настоящее время исследований, которые бы ответили на этот вопрос. Наличие интервала без заболевания <6 месяцев обычно указывает на резистентность к проведенной химиотерапии и о том, что нужно рассматривать возможность использования схемы второй линии. Когда после частичной гепатэктомии возникает рецидив изолированных метастазов в печени, безопасной может оказаться вторая и третья резекция печени, при этом отмечаются приемлемые показатели 5-летнего выживания, соответственно 34% и 32% [86, 87]. Adam и соавт. [87] опубликовали базу данных о 883 гепатэктомиях, из которых 615 были первыми, 199 (32%) были вторыми, 60 (30% тех пациентов, которые перенесли вторую резекцию) были третьими и девять (15% тех пациентов, которые перенесли третью резекцию) были четвертыми резекциями метастазов в печени, при этом были продемонстрированы благоприятные показатели выживания по сравнению с пациентами, которым повторные резекции не выполнялись. Такой подход является агрессивным и во многих центрах лишь очень незначительному проценту пациентов будет предлагаться выполнение повторных хирургических вмешательств.

## Выводы

Пациентам, которым диагностирован мКРР, ограниченный пределами печени, резекция первичной опухоли и метастазов должна выполняться по возможности одновременно. Пациенты, у которых метастазы имеются в обеих долях, в наличии тяжелые коморбидные состояния, первичная опухоль локализуется в прямой кишке, имеется более трех метастазов в печени, резекция толстой кишки технически сложная или лечение происходит в центрах, где не имеется хирургов, специализирующихся на операциях на печени, должны рассматриваться как кандидаты на поэтапную резекцию. У пациентов, имеющих черты высокого риска, неоадьювантная химиотерапия обеспечивает возможность собрать информацию о биологической активности опухоли и ее реакции на химиотерапию, а также улучшить резектабельность метастазов. Целью является избежать бесполезной резекции печени; однако имеются доказательства того, что, несмотря на прогрессирование опухоли на химиотерапии при исходно резектабельном заболевании, показатели 5-летнего выживания достаточно неплохие. Методы местного лечения, такие как РЧА и ИХПА уступают гепатэктомии R0, но когда они применяются осмотрительно, то могут пролонгировать показатели выживания у пациентов с нерезектабельным заболеванием. ЭПВ может вызвать гипертрофию той части печени, которую в будущем будет оставлена, что позволяет обеспечить после резекции достаточный резерв печеночной ткани.

Периоперационная химиотерапия приводит к увеличению показателей ВБЗ и ОВ. В настоящее время не известно, какой компонент химиотерапии обеспечивает положительный эффект на эти показатели, неоадьювантный или адьювантный. Вероятно, имеется подгруппа пациентов, которые получают пользу от неоадьювантной химиотерапии, но это лечение не рекомендуется всем пациентам с исходно резектабельным заболеванием. Благоразумным подходом считается назначить неоадьювантную и адьювантную химиотерапию с применением схемы FOLFOX, с бевацизумабом либо без него, пациентам высокого риска с исходно резектабельным заболеванием. К таким пациентам относятся пациенты с мно-



жественными метастазами и метастазами размером > 5 см. Первоначальный энтузиазм назначать неoadьювантную химиотерапию всем пациентам с резектабельным заболеванием был охлажден токсическими эффектами такой терапии на печень, более высокими показателями заболеваемости и, возможно, смертности, а также риском того, что пациент может спродессировать и стать нерезектабельным за тот период, когда проводилась химиотерапия.

Для пациентов, у которых заболевание исходно нерезектабельно, имеются эффективные варианты лечения для их конверсии в кандидатов для хирургического вмешательства. Схема FOLFOX плюс бевацизумаб является эффективной и имеет благоприятный профиль побочных эффектов, тогда как иринотекан ассоциируется с более высоким риском токсических эффектов на печень. Для пациентов с диким типом гена KRAS опухолей как конверсионная терапия может рассматриваться цетуксимаб в комбинации со схемой FOLFOX или FOLFIRI; однако иринотекан ассоциируется с более высоким риском стеатогепатита, а также с несколько более высокой частотой хирургических осложнений. Рекомендуют применять максимум шесть циклов химиотерапии. Роль чисто адьювантной химиотерапии после исходной резекции метастазов в печени, как синхронных, так и метакронных, четко не определена. Адьювантная химиотерапия с применением схемы FOLFOX рекомендуется на основании данных, полученных у пациентов с КРР III стадии, а такие исследования как АТТАСНЕ прояснят роль химиотерапии в этой подгруппе пациентов. Цетуксимаб и бевацизумаб в настоящее время не имеют доказательств, которые бы поддерживали их применение после резекции печени. Относительно пациентов, которые перенесли курс адьювантной химиотерапии и у которых возник рецидив метастазов в печени с последующей их резекцией, в настоящее время не ясно, имеется ли вообще польза от адьювантной химиотерапии, не говоря уже о выборе конкретных препаратов. Рекомендуется применять шесть циклов химиотерапии FOLFOX или XELOX или FOLFIRI или XELIRI. В зависимости от первичного ответа опухоли и интервала без заболевания, схема химиотерапии может быть повторно использована или может быть назначена альтернативная стратегия химиотерапии. Наверняка известно то, что резекция печени обеспечивает единственную доступную возможность излечения от мКРР, и что частота выполнения резекции может быть увеличена посредством рассудительного применения цитотоксических и таргетных препаратов.

В настоящее время проводятся исследования, в которых изучается роль неoadьювантного и адьювантного применения цетуксимаба и бевацизумаба, комбинации химиотерапии и ИХПА при адьювантном лечении, лучше ли неoadьювантная и адьювантная химиотерапия, чем одна лишь адьювантная химиотерапия, а также сравнивающие роль бевацизумаба и химиотерапии с хирургическим вмешательством и РЧА.

## Литература

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available at <http://globocan.iarc.fr>, accessed June 26, 2011.
2. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW) & Australasian Association of Cancer Registries. Cancer in Australia: An Overview, 2010. Cancer Series No. 60. Cat. No. CAN 56. Canberra: AIHW:1-228.
3. Cancer in Australia: A Snapshot, 2004-2005. Australian Bureau of Statistics, 2006. Available at <http://www.abs.gov.au>, accessed January 18, 2011.

4. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M et al., eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER Web site 2010. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Available at [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/), accessed June 6, 2010.
5. Rees M, Tekkis PP, WelshFK et al. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: A multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 2008;247:125-135.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines, Colorectal Cancer, Version 2 2010. Available at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf), accessed June 21, 2010.
7. Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240:644-657; discussion 657-658.
8. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP et al. Actual 10-Year Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases Defines Cure. *J Clin Oncol* 2007;25:4575-4580.
9. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: A systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006;94:982-999.
10. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: Expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1261-1268.
11. de Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-2947.
12. Saltz LB, Cox JV, Banke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:905-914.
13. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041-1047.
14. Tournigand C, André T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-237.
15. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342.
16. Sobrero A, Ackland S, Clarke S et al. Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) in first-line metastatic colorectal cancer. *The Oncologist* 2009;77:113-119.
17. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2008;26:689-690.
18. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-2019.
19. Van Cutsem E, Köhne C, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-1417.
20. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The OPUS study. *Ann Oncol* 2011;22:1535-1546.
21. Kemeny N. Presurgical chemotherapy in patients being considered for liver resection. *The Oncologist* 2007;12:825-839.
22. Fisher B, Bryant J, Wolmark N et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-2685.
23. Adam R, Pascal G, Castaing D et al. Tumor progression while on chemotherapy: A contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004;240:1052-1061; discussion 1061-1064.
24. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: Myth or reality? *J Clin Oncol* 2008;26:1635-1641.
25. Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W et al. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2003;7: 109-115; discussion 116-117.
26. Neumann UP, Thelen A, Röcken C et al. Nonresponse to pre-operative chemotherapy does not preclude long-term survival after liver resection in patients with colorectal liver metastases. *Surgery* 2009;146:52-59.
27. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-1016.
28. Adam R, Bhargui P, Poston G et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Ann Surg* 2010; 252:774-787.

29. Lubezky N, Geva R, Shmueli E et al. Is there a survival benefit to neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy, combined with surgery for resectable liver metastases? *World J Surg* 2009;33:1028–1034.
30. Folprecht G, Grothey A, Alberts S et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: Correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16:1311–1319.
31. Bismuth H, Adam R, Lévi F et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996;224:509–520; discussion 520–522.
32. 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;15:933–939.
33. Masi G, Loupakis F, Pollina L et al. Longterm outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009;249:420–425.
34. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1830–1835.
35. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: The CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:38–47.
36. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis* 2007;11:1–16.
37. Cleary JM, Tanabe KT, LauwersGY et al. Hepatic toxicities associated with the use of preoperative systemic therapy in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma to the liver. *The Oncologist* 2009;14:1095–1105.
38. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:2065–2072.
39. Ryan P, Nanji S, Pollett A et al. Chemotherapy-induced liver injury in metastatic colorectal cancer: Semiquantitative histologic analysis of 334 resected liver specimens shows that vascular injury but not steatohepatitis is associated with preoperative chemotherapy. *Am J Surg Pathol* 2010;34: 784–791.
40. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:460–466.
41. Aloia T, Sebagh M, Plasse M et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* 2006;24: 4983–4990.
42. Tamandl D, Klinger M, Eipeldauer S et al. Sinusoidal obstruction syndrome impairs longterm outcome of colorectal liver metastases treated with resection after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2011;18:421–430.
43. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006;243:1–7.
44. Welsh FKS, Tilney HS, Tekkis PP et al. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *Br J Cancer* 2007;96:1037–1042.
45. Kesmodel SB, Ellis LM, Lin E et al. Preoperative bevacizumab does not significantly increase postoperative complication rates in patients undergoing hepatic surgery for colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2008;26:5254–5260.
46. Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25:1670–1676.
47. Zakaria S, Donohue JH, Que FG et al. Hepatic resection for colorectal metastases: Value for risk scoring systems? *Ann Surg* 2007;246:183–191.
48. Ayez N, Lalmahomed ZS, van der Pool AE et al. Is the clinical risk score for patients with colorectal liver metastases still useable in the era of effective neoadjuvant chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2011;18:2757–2763 DOI 10.1245/s1434–011-1819–8.
49. Poston GJ, Adam R, Alberts S et al. OncoSurge: A strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7125–7134.
50. O'Reilly DA, Chaudhari M, Ballal M. The OncoSurge strategy for the management of colorectal liver metastases—an external validation study. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:538–540.
51. Tanaka K, Takakura H, Takeda K et al. Importance of complete pathologic response to prehepatectomy chemotherapy in treating colorectal cancer metastases. *Ann Surg* 2009;250:935–942.
52. Ruers TJM, Wiering B, van der Sijp JRM et al. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with <sup>18</sup>F-FDG PET: A randomized study. *J Nucl Med* 2009;50:1036–1041.
53. Patel S, McCall M, Ohinmaa A et al. Positron emission tomography/computed tomographic scans compared to computed tomographic scans for detecting colorectal liver metastases: A systematic review. *Ann Surg* 2011;253:666–671.
54. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC et al. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004;240:438–447; discussion 447–450.
55. Mise Y, Imamura H, Hashimoto T et al. Cohort study of the survival benefit of resection for recurrent hepatic and/or pulmonary metastases after primary hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg* 2010;251:902–909.
56. Adam R, Bismuth H, Castaing D et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51–60; discussion 60–62.
57. de Gramont A, Boni C, Navarro M et al. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. *J Clin Oncol* 2007;25(18 suppl):Abstract 4007.
58. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* 2009;27:3117–3125.
59. Hershman D, Hall MJ, Wang X et al. Timing of adjuvant chemotherapy initiation after surgery for stage III colon cancer. *Cancer* 2006;107:2581–2588.
60. Portier G, Elias D, Bouche O et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCO ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006;24:4976–4982.
61. Weiser M, Sauerland S, Arnold D et al. Perioperative chemotherapy for the treatment of resectable liver metastases from colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMC Cancer* 2010;10:309–322.
62. Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1964–1970.
63. Liu JH, Hsieh YY, Chen WS et al. Adjuvant oxaliplatin- or irinotecan-containing chemotherapy improves overall survival following resection of metachronous colorectal liver metastases. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:1243–1249.
64. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: Results of the NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol* 2011;29:11–16.
65. Alberts SR, Sargent DJ, Smyrk TC et al. Adjuvant mFOLFOX6 with or without cetuximab in KRAS wild-type patients with resected stage III colon cancer: Results from NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. *J Clin Oncol* 2010;28(18 suppl): Abstract CRA3507.
66. Wong SL, Mangu PB, Choti MA et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:493–508.
67. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818–825; discussion 825–827.
68. Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D et al. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolisation. *Arch Surg* 2002;137:675–680; discussion 680–681.
69. Chun YS, Vauthey JN, Ribero D et al. Systemic chemotherapy and two-stage hepatectomy for extensive bilateral colorectal liver metastases: Perioperative safety and survival. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1498–1504; discussion 1504–1505.
70. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954;30:969–977.
71. Nelson R, Freels S. Hepatic artery adjuvant chemotherapy for patients having resection or ablation of colorectal cancer metastatic to the liver. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD003770. DOI: 10.1002/14651858.CD003770.pub3.
72. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP et al.; Italian Society of Locoregional Therapies in Oncology (SITLO). Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2010;103:324–331.
73. Wagman LD, Kemeny MM, Leong L et al. A prospective, randomized evaluation of the treatment of colorectal cancer metastatic to the liver. *J Clin Oncol* 1990;8:1885–1893.
74. Lygidakis NJ, Ziras N, Parissis J. Resection versus resection combined with adjuvant pre- and post-operative chemotherapy—immunotherapy for metastatic colorectal liver cancer. A new look at an old problem. *Hepatogastroenterology* 1995;42:155–161.
75. Lorenz M, Müller HH, Schramm H et al. Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen). *Ann Surg* 1998; 228:756–762.

76. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999;341:2039–2048.
77. Kemeny MM, Adak S, Gray B et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: Surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy—an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002;20:1499–1505.
78. Martin RC 2nd, Augenstein V, Reuter NP et al. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. *J Am Coll Surg* 2009;208:842–850; discussion 850–852.
79. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: A multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3481–3491.
80. Hillings\_ JG, Wille-Jrgensen P. Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer—a systematic review. *Colorectal Dis* 2009;11:3–10.
81. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L et al. Major liver resections synchronous with colorectal surgery. *Ann Surg Oncol* 2007;14:195–201.
82. Glimelius B, Dahl O, Cedermark B et al. Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: A joint analysis of randomised trials by the Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. *Acta Oncol* 2005;44:904–912.
83. Yoshidome H, Kimura F, Shimizu H et al. Interval period tumor progression: Does delayed hepatectomy detect occult metastases in synchronous colorectal liver metastases? *J Gastrointest Surg* 2008;12:1391–1398.
84. Lambert LA, Colacchio TA, Barth RJ Jr. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection. *Arch Surg* 2000;135:473–479; discussion 479–480.
85. White RR, Schwartz LH, Munoz JA et al. Assessing the optimal duration of chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2008;97:601–604.
86. Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W et al. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: A bi-institutional analysis. *Ann Surg* 2002; 235:863– 871.
87. Adam R, Pascal G, Azoulay D et al. Liver resection for colorectal metastases: The third hepatectomy. *Ann Surg* 2003;238:871– 883; discussion 883–884.