

Для цитирования: *Шабунин А.В., Тавобилов М.М., Греков Д.Н., Дроздов П.А.* Комбинированное лечение больных неоперабельными метастазами колоректального рака печени. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 34–40. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-34-40.

For citation: *Shabunin A.V., Tavobilov M.M., Grekov D.N., Drozdov P.A.* Combined modality treatment for patients with inoperable colorectal liver metastases. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (3): 34–40. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-34-40.

## КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА ПЕЧЕНИ

А.В. Шабунин<sup>1,2</sup>, М.М. Тавобилов<sup>1,2</sup>, Д.Н. Греков<sup>1,2</sup>, П.А. Дроздов<sup>2</sup>

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного постдипломного образования»

Минздрава России, г. Москва, Россия<sup>1</sup>

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1.

E-mail: info@botkinmoscow.ru<sup>1</sup>

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», г. Москва, Россия<sup>2</sup>

125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5. E-mail: dc.drozdov@gmail.com<sup>2</sup>

### Аннотация

**Цель исследования** – улучшить результаты лечения больных с нерезектабельными метастазами колоректального рака печени путем комбинации химиоэмболизации печеночной артерии и радиочастотной абляции. **Материал и методы.** Проанализированы результаты лечения 60 больных с метастазами нерезектабельными метастазами колоректального рака в печень. Критерии включения: отсутствие экстрапеченочных метастазов; размер метастазов от 3 до 5 см; невозможность проведения резекционного вмешательства. Больные были разделены на основную группу (30 пациентов), куда вошли те, кому проведена комбинация регионарной химиотерапии и радиочастотной абляции, и контрольную группу (30 пациентов), в нее вошли больные, которым проведена радиочастотная абляция. **Результаты.** Постэмболизационный и постабляционный синдром был у всех больных основной и контрольной групп. Осложнения были у 4 из 60 больных (2 больных в основной группе и 2 больных в контрольной группе ( $p=1$ )) – правосторонний гидроторакс (II класс по Clavien-Dindo). Безрецидивная выживаемость в основной группе за первый год составила 96,6 %, за второй – 76,6 %, за третий – 53,3 %. В контрольной группе – 90,0, 53,6 и 30,0 % соответственно ( $p=0,049$ ). Общая одно-, двух- и трехлетняя выживаемость у больных основной группы составила 100, 90 и 63,3 %. В контрольной группе – 100, 70 и 50,0 % соответственно ( $p=0,202$ ). **Заключение.** Применение на практике комбинированного метода позволило улучшить результаты лечения больных с нерезектабельными метастазами колоректального рака печени за счет увеличения общей и безрецидивной выживаемости.

**Ключевые слова:** метастазы печени, колоректальный рак, химиоэмболизация печеночной артерии, радиочастотная абляция, комбинированное лечение.

Колоректальный рак (КРР) занимает четвертое место по частоте встречаемости среди всех онкологических заболеваний, уступая лишь раку легких, желудка, предстательной железы у мужчин, гормонозависимых органов у женщин [1]. По частоте смертности колоректальный рак занимает второе место [2]. Согласно National Cancer Institute at the institutes of Health ([www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)), в 2014 г. в США зафиксировано 136 830 новых случаев заболевания КРР, что составило 8,2 % от всех онкологических заболеваний. В том же году от КРР умерло 50 310 пациентов, что составило 8,6 % от всех онкологических заболеваний [3]. Резекция печени в пределах здоровых тканей ( $>1$  мм) явля-

ется оптимальным способом лечения больных с метастазами КРР в печень: она обеспечивает общую 5-летнюю выживаемость на уровне 40–50 % [4, 5]. Прогрессирование заболевания в печени является основной причиной смерти у этих пациентов [6–8]. Резектабельность метастазов печени, по данным различных авторов, не превышает 20 % [9–11]. В отношении половины больных метастазами колоректального рака отсутствует техническая возможность проведения резекции, а примерно у 37 % больных имеется тяжелая сопутствующая патология, которая не позволяет им провести радикальное оперативное вмешательство в объеме резекции печени [12]. В лечении таких больных

применяются методы локальной деструкции, наиболее распространенным из них является радиочастотная абляция.

Радиочастотная абляция (РЧА) – самая изученная и наиболее часто применяемая методика локальной деструкции для лечения опухолей печени у неоперабельных больных [13]. Несомненным преимуществом РЧА по сравнению с резекционными методами лечения является их относительная безопасность, что позволяет применять ее у пациентов с соматической патологией [14]. Существенным недостатком метода является высокий риск местных рецидивов, который достигает 25–50 % при размере образований более 3 см и до 16 % при размере образований до 3 см. Основной причиной развития местных рецидивов считается неполный коагуляционный некроз после абляции. Частота полных некрозов при размере образования более 5 см составляет менее 50 % [15].

В случае с неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномой проблему высокой частоты местных рецидивов после абляции решают применением комбинации методов локальной деструкции и регионарной химиотерапии (ХЭПА) [16], когда на первом этапе применяют ХЭПА, а на втором этапе через различные временные промежутки – радиочастотную абляцию. В 2017 г. опубликован метаанализ, который показал достоверно лучший опухолевый ответ ( $p < 0,00001$ ), лучшую общую ( $p < 0,00001$ ) и безрецидивную ( $p < 0,00001$ ) выживаемость при использовании ХЭПА совместно с РЧА [17]. Недостатком данных исследований являются неодинаковые временные интервалы между этапами лечения (от нескольких дней до 3 нед).

Единственное на данный момент проспективное исследование, оценивающее эффективность комбинации ХЭПА с РЧА у больных нерезектабельным колоректальным раком печени, включает 25 пациентов с 36 опухолевыми очагами, средний размер которых составляет  $2,2 \pm 0,9$  см. Общая и безрецидивная 2-летняя выживаемость составила 88 и 63,3 % соответственно. Местные рецидивы наблюдались в 7,9 % [18]. Недостатками данного исследования явились: малая выборка, отсутствие контрольной группы, применение ХЭПА и РЧА в один день, а также средний размер метастазов менее 3 см, который не требует комбинированного лечения.

Таким образом, в настоящее время не стандартизирован протокол комбинированного лечения больных нерезектабельными злокачественными образованиями печени размером от 3 до 5 см путем комбинации химиоэмболизации и радиочастотной абляции. Экспериментальные данные показывают, что комбинация данных методов лечения не позволяет во всех наблюдениях получить полный коагуляционный некроз опухоли [19–21], что диктует необходимость дальнейшего поиска оптимальной комбинации данных методов в лечении больных

злокачественными образованиями печени. Кроме того, известно, что метастаз колоректального рака в меньшей степени кровоснабжается артериальной кровью, по сравнению с гепатоцеллюлярной карциномой, поэтому эффективность ХЭПА у таких больных снижена, а также колоректальный метастаз имеет большую плотность, чем ГЦР, что снижает эффективность РЧА. Соответственно, можно предположить, что комбинация этих двух методов менее эффективна, чем при лечении ГЦР, что приводит к неполному некрозу опухоли и развитию местного рецидива.

Ранее нами предложен алгоритм комбинированного лечения больных с неоперабельными метастазами колоректального рака печени (патент на изобретение № 2554794), когда на первом этапе проводится химиоэмболизация ветви печеночной артерии, которая воздействует на периферическую часть опухолевого очага, что приводит к уменьшению его размеров, исчезновению сателлитных очагов посредством действия химиопрепарата и редукции кровотока. Через 7 дней после ХЭПА проводится радиочастотная абляция. Уменьшение размеров опухолевого очага, исчезновение сателлитных метастазов и уменьшение эффекта «рассеивания тепла» после ХЭПА позволяют получить необходимую температуру для формирования оптимального размера коагуляционного некроза опухоли во время абляции. Повторный курс ХЭПА, который проводится на 7-й день после абляции, воздействует на периферические отделы опухоли за счет эффекта гиперемии после абляции, что приводит к длительному контакту химиотерапевтического препарата с опухолевой тканью и полному ее некрозу. Данный алгоритм может быть перспективным в лечении больных с неоперабельными метастазами колоректального рака печени.

### Материал и методы

В основу исследования включен анализ результатов лечения 60 больных с метастазами колоректального рака в печень, которые проходили лечение в отделении хирургии печени и поджелудочной железы в период с 2009 по 2015 г. В исследование включались больные: без наличия экстрапеченочных метастазов; размер метастазов печени находился в пределах от 3 до 5 см; больные не могли подвергнуться резекционному вмешательству в силу тяжелой сопутствующей патологии.

В контрольную группу ретроспективно набрано 30 пациентов, находившихся на лечении в отделении хирургии печени и поджелудочной железы с 2009 по 2013 г. Принятие решения об абляции метастазов проводилось на мультидисциплинарном онкоконсилиуме. Кроме того, все пациенты на предоперационном этапе были осмотрены врачом-анестезиологом с целью определения физического

статуса пациента по классификации American Society Anesthesiologists (ASA). Всем больным контрольной группы выполнена РЧА метастазов печени под УЗ-наведением. В последующем всем больным проводилась системная адьювантная химиотерапия. Дальнейшее динамическое наблюдение включало определение уровня онкомаркеров (СА 19–9, РЭА), а также проведение одного из методов визуализации (МСКТ, МРТ с внутривенным контрастированием) на 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36-й мес после лечения.

В основную группу последовательно набрано 30 пациентов, находившихся на лечении в период с 2013 по 2015 г. Решение о применении комбинированного метода лечения принималось на мультидисциплинарном онкоконсилиуме. Все пациенты на предоперационном этапе были осмотрены врачом-анестезиологом с целью определения физического статуса пациента по классификации ASA. После

проведения описанного выше комбинированного лечения всем больным проводилась системная адьювантная химиотерапия. Дальнейшее динамическое наблюдение включало определение уровня онкомаркеров (СА 19–9, РЭА), а также проведение одного из методов визуализации (МСКТ, МРТ с внутривенным контрастированием) на 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36-й мес после лечения.

Группы были сравнимы по следующим критериям: пол ( $p=0,610$ ), возраст ( $p=0,137$ ), локализация первичной опухоли ( $p=0,549$ ), стадия первичной опухоли ( $p=0,732$ ), N-статус первичной опухоли ( $p=0,286$ ), наибольший размер метастаза ( $p=0,318$ ), предоперационный уровень РЭА ( $p=0,963$ ), локализация метастаза ( $p=0,613$ ), время до метастазирования ( $p=0,706$ ), предоперационная ASA ( $p=0,744$ ), предшествующая химиотерапия ( $p=0,647$ ) (таблица).

Таблица

**Характеристика больных основной и контрольной групп**

Характеристика	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p
Пол			
Муж	14	12	0,610
Жен	16	18	
Возраст			
<70 лет	11	7	0,137
>70 лет	19	23	
Первичная опухоль			
Толстая кишка	24	22	0,549
Прямая кишка	6	8	
Стадия первичной опухоли			
I–II стадия	15	13	0,732
III–IV стадия	15	17	
Лимфогенная распространенность первичной опухоли			
N+	15	17	0,286
N-	15	13	
Размер метастаза:			
3–4 см	9	11	0,318
4–5 см	21	19	
Уровень РЭА			
<60 нг/мл	18	19	0,963
>60 нг/мл	12	11	
Локализация метастаза			
Центральная (S4,5,8)	14	16	0,613
Периферическая	16	14	
Время до метастазирования			
<12 мес	13	12	0,706
>12 мес	17	18	
ASA			
Grade 2	2	2	0,744
Grade 3	25	26	
Grade 4	3	2	
Химиотерапия после резекции толстой кишки			
Да	27	28	0,647
Нет	3	2	

**Результаты**

В послеоперационном периоде постэмболизационный и постаблационный синдромы наблюдались у всех больных основной и контрольной групп. Однако он купировался в течение ближайших 3–5 сут и ни в одном случае не помешал проведению следующего этапа лечения у больных основной группы. У 4 из 60 больных (2 больных в основной группе и 2 больных в контрольной группе) с близким прилеганием метастатического очага к правому куполу диафрагмы после РЧА наблюдался правосторонний гидроторакс. Во всех случаях гидроторакс разрешился на фоне консервативной терапии и не потребовал пункции плевральной полости. По классификации Clavien-Dindo данные осложнения мы отнесли ко II классу. Летальных исходов не было в обеих группах.

Для оценки отдаленных результатов лечения прогнозировали общую и безрецидивную выживаемость. Признаками развития рецидива в печени являлось увеличение в размерах ранее пролеченных метастазов с накоплением контрастного препарата во время одного из визуализационных исследований (МСКТ, МРТ, ПЭТ/КТ), а также рост онкомаркеров (СА 19–9, РЭА). В сомнительных случаях рецидив заболевания подтверждали гистологически, с помощью тонкоигольной биопсии.

За три года наблюдения местный рецидив отмечен у 14/30 больных основной группы. За первый год наблюдения местный рецидив диагностирован у 1/30 пациента, за второй – у 6/30, за третий год – у 7/30. Безрецидивная выживаемость в основной группе за первый год составила 96,6 %, за второй – 76,6 %, за третий – 53,3 %. В контрольной группе местный рецидив отмечен у 21/30 больного. За первый год наблюдения местный рецидив диагностирован у 3/30 пациентов, за второй – у 11/30, за третий год – у 7/30. Безрецидивная выживаемость в контрольной группе за первый год составила 90,0 %, за второй – 53,6 %, за третий – 30,0 % (рис. 1).

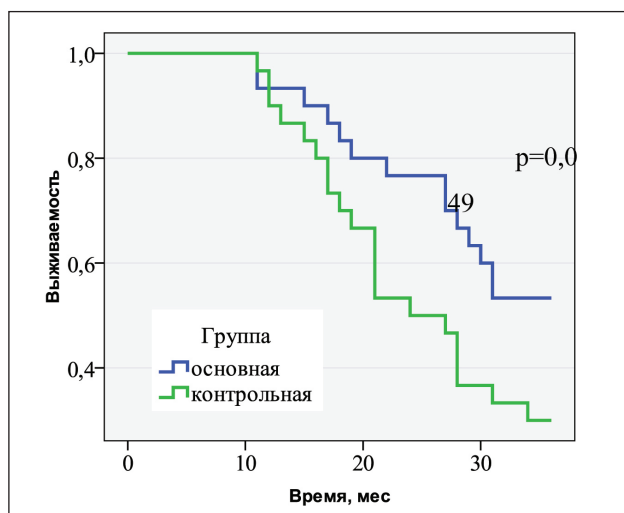


Рис. 1. Выживаемость без развития местного рецидива у больных метастатическим колоректальным раком печени

За трехлетний период наблюдения в основной группе зафиксировано 11 (из 30 больных) летальных исходов. За первый год наблюдения летальных исходов не было, за второй год – 3/30, за третий – 8/30. Общая одно-, двух- и трехлетняя выживаемость у больных основной группы составила 100, 90 и 63,3 % соответственно.

За трехлетний период наблюдения в контрольной группе зафиксировано 15/30 летальных исходов. За первый год наблюдения летальных исходов не было, за второй год – 9/30, за третий – 6/30. Общая одно-, двух- и трехлетняя выживаемость у больных контрольной группы составила 100, 70 и 50,0 % соответственно (рис. 2). Основной причиной летальности явилось прогрессирование основного заболевания.

**Обсуждение**

У каждого третьего заболевшего раком толстой кишки на момент постановки диагноза выявляют отдаленные метастазы, в первую очередь в печени (по данным зарубежных авторов, в 20–50 %). Кроме того, у порядка 55 % пациентов, получивших потенциально радикальное лечение рака толстой кишки, существует риск прогрессирования в виде метастазов. Печень в 25 % наблюдений является единственным органом, пораженным метастазами [22–24]. Длительное время в литературе, посвященной резекционным вмешательствам по поводу первичного и метастатического поражения печени, фигурировали показатели резектабельности на уровне 20 % [25, 26].

В настоящее время для пациентов с метастазами колоректального рака печени, которые в силу наличия сопутствующей патологии не могут перенести радикальное хирургическое вмешательство, радиочастотная абляция остается единственным

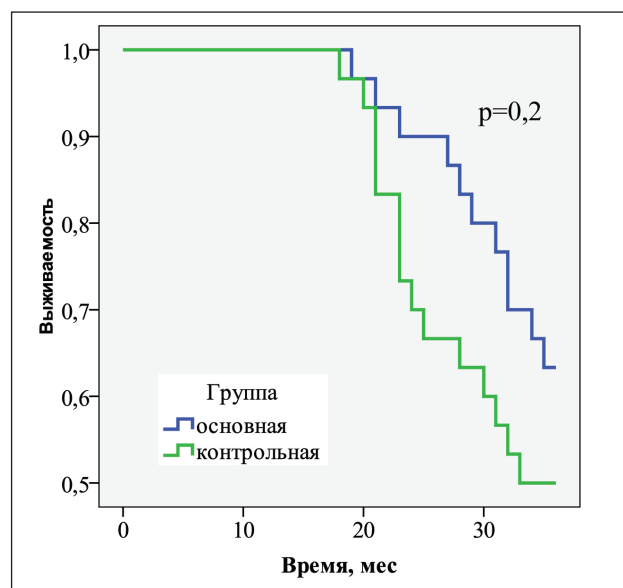


Рис. 2. Общая выживаемость у больных метастатическим колоректальным раком печени

эффективным методом лечения, после которой 5-летняя выживаемость составляет 17–51 % в зависимости от селекции пациентов [27–29]. Местный рецидив после абляции образований размером более 3 см – главный недостаток данного метода. Усовершенствование способов лечения пациентов со злокачественными образованиями печени размером более 3 см, которым невозможно выполнить радикальное хирургическое вмешательство, проводят путем комбинации методов регионарной химиотерапии и абляции. Данная методика успешно применяется в лечении больных с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой, однако мало изучена для лечения больных с метастатическим колоректальным раком печени.

Предложенный нами алгоритм не усиливает интенсивность постэмболизационного и постабляционного синдромов, не влияет на частоту развития

послеоперационных осложнений и летальности. При изучении отдаленных результатов лечения выявлено, что трехлетняя частота развития местных рецидивов в основной группе (14/30) была достоверно ниже, чем у больных контрольной группы (21/30) ( $p < 0,05$ ). Оценивая результаты общей выживаемости, следует отметить, что имеется тенденция к увеличению общей трехлетней выживаемости у больных основной группы (63,3 %) по сравнению с контрольной группой (50 %) ( $p = 0,202$ ).

### Заключение

Применение на практике комбинированного метода лечения позволило улучшить результаты лечения больных с нерезектабельными метастазами колоректального рака печени за счет увеличения общей и безрецидивной выживаемости.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E35986. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. Gillams A.R., Lees W.R. Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *Eur Radiol*. 2009 May; 19 (5): 1206–13. doi: 10.1007/s00330-008-1258-5.
3. Konopke R., Roth J., Volk A., Pistorius S., Folprecht G., Zöphel K., Schuetze C., Laniado M., Saeger H.D., Kersting S. Colorectal liver metastases: An update on palliative treatment options. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 83–91.
4. Pawlik T.M., Abdalla E.K., Ellis L.M., Vauthey J.N., Curley S.A. Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *J Gastrointest Surg*. 2006 Feb; 10 (2): 240–8.
5. Ardito F., Vellone M., Cassano A., De Rose A.M., Pozzo C., Coppola A., Federico B., Giovannini I., Barone C., Nuzzo G., Giuliant F. Chance of cure following liver resection for initially unresectable colorectal metastases: analysis of actual 5-year survival. *J Gastrointest Surg*. 2013 Feb; 17 (2): 352–9. doi: 10.1007/s11605-012-2103-3.
6. Fiorentini G., Aliberti C., Tilli M., Mulazzani L., Graziano F., Giordani P., Mambriani A., Montagnani F., Alessandrini P., Catalano V., Coschiera P. Intra-arterial Infusion of Irinotecan-loaded Drug-eluting Beads (DEBIRI) versus Intravenous Therapy (FOLFIRI) for Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: Final Results of a Phase III Study. *Anticancer Res*. 2012; 32: 1387–95.
7. Holen K.D., Saltz L.B. New therapies, new directions: advances in the systemic treatment of metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol*. 2001; 2: 290–7.
8. Kelly H., Goldberg R.M. Systemic Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: Current Options, Current Evidence. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 4553–60.
9. Abdalla E.K., Vauthey J.N., Ellis L.M., Ellis V., Pollock R., Broglio K.R., Hess K., Curley S.A. Recurrence and outcomes following hepatic resection, Radiofrequency ablation and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004 Jun; 239 (6): 818–25; discussion 825–7.
10. August D.A., Sugarbaker P.H., Schneider P.D. Lymphatic dissemination of hepatic metastases: Implications for the follow-up and treatment of patients with colorectal cancer. *Cancer*. 1985 Apr 1; 55 (7): 1490–4.
11. Sugihara K., Uetake H. Therapeutic strategies for hepatic metastasis of colorectal cancer: Overview. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012 Sep; 19 (5): 523–7. doi: 10.1007/s00534-012-0524-8.
12. McKay A., Dixon E., Taylor M. Current role of radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2006; 93: 1192–201. doi: 10.1002/bjs.5581.
13. Abdalla E.K., Bauer T.W., Chun Y.S., D'Angelica M., Kooby D.A., Jarnagin W.R. Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: expert consensus statements. *HPB (Oxford)*. 2013 Feb; 15 (2): 119–30. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00597.x.
14. Mulier S., Mulier P., Ni Y., Miao Y., Dupas B., Marchal G., De Wever I., Michel L. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg*. 2002; 89 (10): 1206–22.
15. Mulier S., Ni Y., Jamart J., Ruers T., Marchal G., Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg*. 2005; 242 (2): 158–71.
16. Buscarini L., Buscarini E., Di Stasi M., Quaretti P., Zangrandi A. Percutaneous radiofrequency thermal ablation combined with transcatheter arterial embolization in the treatment of large hepatocellular carcinoma. *Ultraschall Med*. 1999; 20 (02): 47–53.
17. Yang D.J., Luo K.L., Liu H., Cai B., Tao G.Q., Su X.F., Hou X.J., Ye F., Li X.Y., Tian Z.Q. Meta-analysis of transcatheter arterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus transcatheter arterial chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2017; 8 (2): 2960–70. doi: 10.18632/oncotarget.13813.
18. Yamakado K., Inaba Y., Sato Y., Yasumoto T., Hayashi S., Yamanaoka T., Nobata K., Takaki H., Nakatsuka A. Radiofrequency Ablation Combined with Hepatic Arterial Chemoembolization Using Degradable Starch Microsphere Mixed with Mitomycin C for the Treatment of Liver Metastasis from Colorectal Cancer: A Prospective Multicenter Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017; 40 (4): 560–567. doi: 10.1007/s00270-016-1547-3.
19. Duan X., Zhou G., Zheng C., Liang H., Liang B., Song S., Feng G. Heat shock protein 70 expression and effect of combined transcatheter arterial embolization and radiofrequency ablation in the rabbit VX2 liver tumour model. *Clin Radiol*. 2014; 69 (2): 186–193. doi: 10.1016/j.crad.2013.08.020.
20. Duan X.H., Li T.F., Zhou G.F., Han X.W., Zheng C.S., Chen P.F., Feng G.S. Transcatheter arterial embolization combined with radiofrequency ablation activates cD8+ T-cell infiltration surrounding residual tumors in the rabbit VX2 liver tumors. *Oncotargets Ther*. 2016; 9: 2835–44. doi: 10.2147/OTT.S95973.
21. Duan X., Zhou G., Han X., Ren J., Zheng C., Liang H., Feng G. Radiofrequency ablation combined with transcatheter therapy in rabbit VX2 liver tumors: effects and histopathological characteristics. *Acta Radiol*. 2015; 56 (1): 87–96. doi: 10.1177/0284185113520266.
22. Патютко Ю.И., Поляков А.Н. Комбинированное лечение больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2008; (7): 20–3.
23. Adam R., Bismuth H. Repeat hepatectomy for colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg*. 1997; 225: 51–62.
24. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Циторедуктивные операции (Нужно ли удалять первичную опухоль? Где предел разумной циторедукции? Практическая онкология. 2014; 15 (2): 93–100.
25. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г., Поляков А.Н., Чукуев Е.С., Пылев А.Л., Шишкина Н.А. Резекция печени: современные технологии при опухолевом поражении. *Анналы хирургической гепатологии*. 2010; 15 (2): 10–17.
26. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Чукуев Е.С., Гахраманов А.Д., Иванов А.А. Хирургическое лечение первичного рака печени. *Практическая онкология*, 2008; 9 (4): 197–201.
27. Agcaoglu O., Aliyev S., Karabulut K., El-Gazzaz G., Aucejo F., Pelley R., Siperstein A.E., Berber E. Complementary use of resection and radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases: an analysis of 395 patients. *World J Surg*. 2013; 37 (6): 1333–9. doi: 10.1007/s00268-013-1981-1.

28. Kim K.H., Yoon Y.S., Yu C.S., Kim T.W., Kim H.J., Kim P.N., Kim J.C. Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. *J Korean Surg Soc.* 2011; 81 (1): 25–34. doi: 10.4174/jkss.2011.81.1.25.

29. Solbiati L., Ahmed M., Cova L., Ierace T., Brioschi M., Goldberg S.N. Small liver colorectal metastases treated with percutaneous

radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up. *Radiology.* 2012; 265 (3): 958–968. doi: 10.1148/radiol.12111851.

Поступила 27.03.18  
Принята в печать 23.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Шабунин Алексей Васильевич**, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой хирургии, Российская медицинская академия непрерывного постдипломного образования Минздрава России; главный врач ГКБ им. С.П. Боткина (г. Москва, Россия). E-mail: info@botkinmoscow.ru. SPIN-код: 8917-7732. ORCID: 0000-0002-4230-8033. ResearcherID: W-1068-2017.

**Тавобиллов Михаил Михайлович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии, Российская медицинская академия непрерывного постдипломного образования Минздрава России; заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы, ГКБ им. С.П. Боткина (г. Москва, Россия). E-mail: info@botkinmoscow.ru SPIN-код: 9554-5553. ORCID: 0000-0003-0335-1204.

**Греков Дмитрий Николаевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии, Российская медицинская академия непрерывного постдипломного образования Минздрава России; заведующий отделением абдоминальной хирургии, ГКБ им. С.П. Боткина (г. Москва, Россия). E-mail: info@botkinmoscow.ru. SPIN-код: 6734-9727. ORCID: 0000-0001-8391-1210.

**Дроздов Павел Алексеевич**, врач-хирург отделения хирургии печени и поджелудочной железы, ГКБ им. С.П. Боткина (г. Москва, Россия). E-mail: dc.drozdov@gmail.com SPIN-код: 8184-8918. ORCID: 0000-0001-8016-1610.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

COMBINED MODALITY TREATMENT FOR PATIENTS WITH INOPERABLE COLORECTAL LIVER METASTASES

A.V. Shabunin<sup>1,2</sup>, M.M. Tavobilov<sup>1,2</sup>, D.N. Grekov<sup>1,2</sup>, P.A. Drozdov<sup>2</sup>

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia<sup>1</sup>

2/1, Barrikadnaya Street, 125993-Moscow, Russia.

E-mail: info@botkinmoscow.ru<sup>1</sup>

S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia<sup>2</sup>

5, 2-nd Botkinsky proezd, 125284-Moscow, Russia. E-mail: dc.drozdov@gmail.com<sup>2</sup>

Abstract

**The purpose of the study** was to improve treatment outcomes for patients with inoperable colorectal liver metastases using the combination of chemoembolization of the hepatic artery and radiofrequency ablation. **Material and methods.** Treatment outcomes of 60 patients with methachronic unresectable liver metastases from colorectal cancer were analyzed. Eligibility criteria were as follows: absence of extrahepatic metastases, size of metastases from 3 to 5 cm, and inability to perform resection. All patients were divided into two groups. Group I included 30 patients who received combination of regional chemotherapy and radiofrequency ablation. Group II (the control group) consisted of 30 patients who received radiofrequency ablation only. **Results.** Post-embolization and post-ablation syndromes were observed in both groups of patients. Right-sided hydrothorax (Clavien-Dindo grade II) was found in 4 out of 60 patients (2 patients in Group I and 2 patients in Group II). One-, two- and three-year disease-free survival rates in Group I patients were 96.6 %, 76.6 % and 53.3 %, respectively. The corresponding rates in the control group patients were 90.0 %, 53.6 % and 30.0 %, respectively (p=0.049). The overall one-, two- and three-year survival rates in Group I patients were 100 %, 90 % and 63.3 %, respectively. The corresponding rates in the control group patients were 100 %, 70 % and 50.0 %, respectively (p=0.202). **Conclusion.** The combination of regional chemotherapy and radiofrequency ablation led to the improvement in overall and disease-free survival rates.

**Key words:** liver metastases, colorectal cancer, chemoembolization of the hepatic artery, radiofrequency ablation, combined modality treatment.

REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E35986. doi: 10.1002/ijc.29210.

2. Gillams A.R., Lees W.R. Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *Eur Radiol.* 2009 May; 19 (5): 1206–13. doi: 10.1007/s00330-008-1258-5.

3. Konopke R., Roth J., Volk A., Pistorius S., Folprecht G., Zöphel K., Schuetze C., Laniado M., Saeger H.D., Kersting S. Colorectal liver me-

tastases: An update on palliative treatment options. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 83–91.

4. Pawlik T.M., Abdalla E.K., Ellis L.M., Vauthey J.N., Curley S.A. Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *J Gastrointest Surg*. 2006 Feb; 10 (2): 240–8.

5. Ardito F., Vellone M., Cassano A., De Rose A.M., Pozzo C., Coppola A., Federico B., Giovannini I., Barone C., Nuzzo G., Giulianti F. Chance of cure following liver resection for initially unresectable colorectal metastases: analysis of actual 5-year survival. *J Gastrointest Surg*. 2013 Feb; 17 (2): 352–9. doi: 10.1007/s11605-012-2103-3.

6. Fiorentini G., Aliberti C., Tilli M., Mulazzani L., Graziano F., Giordani P., Mambriani A., Montagnani F., Alessandrini P., Catalano V., Coschiera P. Intra-arterial Infusion of Irinotecan-loaded Drug-eluting Beads (DEBIRI) versus Intravenous Therapy (FOLFIRI) for Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: Final Results of a Phase III Study. *Anticancer Res*. 2012; 32: 1387–95.

7. Holen K.D., Saltz L.B. New therapies, new directions: advances in the systemic treatment of metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol*. 2001; 2: 290–7.

8. Kelly H., Goldberg R.M. Systemic Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: Current Options, Current Evidence. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 4553–60.

9. Abdalla E.K., Vauthey J.N., Ellis L.M., Ellis V., Pollock R., Broglio K.R., Hess K., Curley S.A. Recurrence and outcomes following hepatic resection, Radiofrequency ablation and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004 Jun; 239 (6): 818–25; discussion 825–7.

10. August D.A., Sugarbaker P.H., Schneider P.D. Lymphatic dissemination of hepatic metastases: Implications for the follow-up and treatment of patients with colorectal cancer. *Cancer*. 1985 Apr 1; 55 (7): 1490–4.

11. Sugihara K., Uetake H. Therapeutic strategies for hepatic metastasis of colorectal cancer: Overview. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012 Sep; 19 (5): 523–7. doi: 10.1007/s00534-012-0524-8.

12. McKay A., Dixon E., Taylor M. Current role of radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2006; 93: 1192–201. doi: 10.1002/bjs.5581.

13. Abdalla E.K., Bauer T.W., Chun Y.S., D'Angelica M., Kooby D.A., Jarnagin W.R. Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: expert consensus statements. *HPB (Oxford)*. 2013 Feb; 15 (2): 119–30. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00597.x.

14. Mulier S., Mulier P., Ni Y., Miao Y., Dupas B., Marchal G., De Wever L., Michel L. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg*. 2002; 89 (10): 1206–22.

15. Mulier S., Ni Y., Jamart J., Ruers T., Marchal G., Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg*. 2005; 242 (2): 158–71.

16. Buscarini L., Buscarini E., Di Stasi M., Quaretti P., Zangrandi A. Percutaneous radiofrequency thermal ablation combined with transcatheter arterial embolization in the treatment of large hepatocellular carcinoma. *Ultraschall Med*. 1999; 20 (02): 47–53.

17. Yang D.J., Luo K.L., Liu H., Cai B., Tao G.Q., Su X.F., Hou X.J., Ye F., Li X.Y., Tian Z.Q. Meta-analysis of transcatheter arterial chemoem-

bolization plus radiofrequency ablation versus transcatheter arterial chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2017; 8 (2): 2960–70. doi: 10.18632/oncotarget.13813.

18. Yamakado K., Inaba Y., Sato Y., Yasumoto T., Hayashi S., Yamanka T., Nobata K., Takaki H., Nakatsuka A. Radiofrequency Ablation Combined with Hepatic Arterial Chemoembolization Using Degradable Starch Microsphere Mixed with Mitomycin C for the Treatment of Liver Metastasis from Colorectal Cancer: A Prospective Multicenter Study. *Cardiovasc Interventi Radiol*. 2017; 40 (4): 560–567. doi: 10.1007/s00270-016-1547-3.

19. Duan X., Zhou G., Zheng C., Liang H., Liang B., Song S., Feng G. Heat shock protein 70 expression and effect of combined transcatheter arterial embolization and radiofrequency ablation in the rabbit VX2 liver tumour model. *Clin Radiol*. 2014; 69 (2): 186–193. doi: 10.1016/j.crad.2013.08.020.

20. Duan X.H., Li T.F., Zhou G.F., Han X.W., Zheng C.S., Chen P.F., Feng G.S. Transcatheter arterial embolization combined with radiofrequency ablation activates CD8+ T-cell infiltration surrounding residual tumors in the rabbit VX2 liver tumors. *Onco Targets Ther*. 2016; 9: 2835–44. doi: 10.2147/OTT.S95973.

21. Duan X., Zhou G., Han X., Ren J., Zheng C., Liang H., Feng G. Radiofrequency ablation combined with transcatheter therapy in rabbit VX2 liver tumors: effects and histopathological characteristics. *Acta Radiol*. 2015; 56 (1): 87–96. doi: 10.1177/0284185113520266.

22. Patyutko Yu.I., Polyakov A.N. Combined treatment of patients with colorectal cancer with metastatic liver damage. *Surgery. Journal of them. N.I. Pirogov*. 2008; (7): 20–3. [in Russian]

23. Adam R., Bismuth H. Repeat hepatectomy for colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg*. 1997; 225: 51–62.

24. Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Ju. Cytoreductive surgery (Should the primary tumor be removed? (What is the optimal cytoreduction?). *Practical Oncology*. 2014; 15 (2): 93–100. [in Russian]

25. Patyutko Yu.I., Sagaidak I.V., Kotelnikov A.G., Polyakov A.N., Chuchuev E.S., Pylev A.L., Shishkina N.A. Liver resection: modern technologies in case of tumor lesion. *Annals of Surgical Hepatology*, 2010; 15 (2): 10–17. [in Russian]

26. Patyutko Yu.I., Sagaidak I.V., Chuchuev E.S., Gahramanov A.D., Ivanov A.A. Surgical treatment of primary liver cancer. *Practical Oncology*, 2008; 9 (4): 197–201. [in Russian]

27. Agcaoglu O., Aliyev S., Karabulut K., El-Gazzaz G., Aucejo F., Pelley R., Siperstein A.E., Berber E. Complementary use of resection and radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases: an analysis of 395 patients. *World J Surg*. 2013; 37 (6): 1333–9. doi: 10.1007/s00268-013-1981-1.

28. Kim K.H., Yoon Y.S., Yu C.S., Kim T.W., Kim H.J., Kim P.N., Kim J.C. Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. *J Korean Surg Soc*. 2011; 81 (1): 25–34. doi: 10.4174/jkss.2011.81.1.25.

29. Solbiati L., Ahmed M., Cova L., Ierace T., Brioschi M., Goldberg S.N. Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up. *Radiology*. 2012; 265 (3): 958–968. doi: 10.1148/radiol.12111851.

Received 27.03.18  
Accepted 23.04.18

#### ABOUT THE AUTHORS

**Alexey V. Shabunin**, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Surgery Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Chief Physician of S.P. Botkin City Clinical Hospital (Moscow, Russia). E-mail: info@botkinmoscow.ru. ORCID: 0000-0002-4230-8033. ResearcherID: W-1068-2017.

**Mikhail M. Tavobilov**, MD, PhD, Surgery Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Head of the Department of Liver and Pancreas Surgery, S.P. Botkin City Clinical Hospital (Moscow, Russia). E-mail: info@botkinmoscow.ru. ORCID: 0000-0003-0335-1204.

**Dmitry N. Grekov**, MD, PhD, Surgery Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Head of the Abdominal Surgery Department, S.P. Botkin City Clinical Hospital (Moscow, Russia). E-mail: info@botkinmoscow.ru. ORCID: 0000-0001-8391-1210.

**Pavel A. Drozdov**, MD, Physician, Department of Liver and Pancreas Surgery, S.P. Botkin City Clinical Hospital (Moscow, Russia). E-mail: dc.drozdov@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8016-1610.

**This study required no funding.  
The authors declare that they have no conflict of interest**