

ОБМЕН ОПЫТОМ

В.С. Трифанов, Е.Н. Колесников, А.В. Снежко, М.Н. Черняк,
А.Л. Базаев, М.Ю. Мещерякова

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ НЕЙРО-ЭНДОКРИННОКЛЕТОЧНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.27

УДК 616-006.4

Проведена оценка эффективности лечения метастазов нейроэндокринных опухолей в печень методом трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ). На небольшом количестве больных было показано, что ТАХЭ способствует нормализации общего состояния больных, снижению интенсивности проявлений карциноидного синдрома, уменьшению размеров метастатических очагов, вызывая у большей половины пациентов положительный ответ на терапию в виде частичного ответа и стабилизации заболевания.

Ключевые слова: трансартериальная химиоэмболизация, нейроэндокринноклеточная опухоль, метастаз, критерии RECIST 1.1.

The efficacy of treatment of neuroendocrine tumor metastases in the liver by transarterial chemoembolism (TACE) was assessed.

In a small number of patients it was shown that TACE contributes to normalization of the general condition of patients, reduction of the intensity of carcinoid syndrome manifestations, reduction of metastatic foci, causing a positive response (partial response or stabilization) in more than half of patients.

Keywords: transarterial chemoembolism, neuroendocrine cell tumor, metastasis, RECIST 1.1 criteria.

Введение. Нейроэндокринноклеточные опухоли (НЭО) – это разнородная группа злокачественных опухолей человека, источником которых являются особые клетки, входящие в состав APUD-системы (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) и локализованные по всему организму [2]. Около 66% всех НЭО возникают в желудочно-кишечном тракте, 30% приходится на бронхопульмональную систему [1].

Ежегодная заболеваемость НЭО находится на уровне 1,8 случая для женщин и 2,6 случая для мужчин на 100 тыс. населения [1,3]. В последние 30 лет отмечается четкая тенденция к увеличению количества новых зарегистрированных случаев заболеваний НЭО. И это происходит во многом благодаря широкому распространению иммуногистохимической диагностики, появлению молекулярно-генетических методов, значительно упрощающих диагностический поиск [4].

НЭО обладают характерной особенностью давать метастазы в пе-

чень, что является главным фактором, предопределяющим качество жизни пациентов, и обычно связано с плохим прогнозом. Несмотря на то, что локализованная первичная НЭО может быть без труда резецирована хирургическим путем, метастатические очаги в печени чаще всего являются неоперабельными и требуют к своему лечению другого подхода [5]. К сожалению, все возможные терапевтические методы являются лишь паллиативными и направлены только на улучшение качества жизни таких больных. К ним относятся терапия аналогом соматостатина, таргетная терапия, системная химиотерапия и различные другие локальные региональные методики [2,3,9]. Таким образом, 5-летняя выживаемость для пациентов с локализованной первичной опухолью, подвергшейся удалению хирургическим путем, составляет 60-90% и всего 25-40% для пациентов с вторичным метастатическим поражением печени [5,7].

Прогноз пациентов с НЭО зависит также от стадии опухолевого процесса, локализации первичной опухоли и ее гистологических характеристик. Современная классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2010 г. выделяет высокодифференцированные НЭО с индексом пролиферации Ki67 <2% (G1), умеренно дифференцированные НЭО с индексом пролиферации Ki67 = 3-20% (G2), низкодифференцированные НЭО с индексом пролиферации Ki67 > 20-100% (G3) [8].

Большинство НЭО являются высо-

кодифференцированными и нефункционирующими, что обуславливает отсутствие у них гормональной активности и специфической клинической картины [1,6]. Это, в свою очередь, значительно усложняет диагностику НЭО на ранних стадиях и является причиной наличия вторичного метастатического поражения печени и, нередко, признаков местной распространенности у 40-90% пациентов уже во время постановки первичного диагноза [2,6]. Но так как данная гистологическая форма все-таки имеет благоприятный прогноз, то становится вполне осуществимым применение агрессивных хирургических тактик лечения даже при наличии отдаленных метастазов в печени, что обычно не используется при других злокачественных опухолях. Но при метастатическом поражении более 75% от всего объема печени радикальная резекция невыполнима. И тогда в качестве предоперационной подготовки или в самостоятельном виде рекомендуют использовать один из локорегиональных методов лечения – трансартериальную химическую эмболизацию (ТАХЭ) [2,6,8].

Цель работы: оценка эффективности лечения метастазов нейроэндокринных опухолей в печень методом ТАХЭ на основе анализа 7 клинических наблюдений.

Материалы и методы исследования. Материалом для работы послужил ретроспективный анализ клинических наблюдений 7 больных НЭО желудочно-кишечного тракта с неоперабельными метастазами в печень,

Ростовский НИИ онкологии: **ТРИФАНОВ Владимир Сергеевич** – к.м.н., в.н.с., врач хирург, Trifan1975@yandex.ru, **КОЛЕСНИКОВ Евгений Николаевич** – к.м.н., зав. отд., bonu91@yandex.ru, **СНЕЖКО Александр Владимирович** – д.м.н., ассистент кафедры, snezhko.sanya@yandex.ru, **ЧЕРНЯК Максим Николаевич** – врач, **БАЗАЕВ Адлан Лечаевич** – врач аспирант, bazaev-adlan@mail.ru; **МЕЩЕРЯКОВА Милана Юрьевна** – студент 6 курса, Ростовского ГМУ, mesheryakovamilana@mail.ru.

Таблица 1

Характеристика пациентов до процедуры ТАХЭ

Критерий	Оценка (n=7)
Средний возраст	55 лет
Пол	6/7 (85,7%) женщины, 1/7 (14,3%) мужчины
Размеры (см) метастатических очагов	От 4 до 11 см
Предшествующее удаление первичного опухолевого очага	4/7, 57,1%
Внепеченочные метастазы	3/7, 42,9%
Степень дифференцированности опухоли, Ki67, %	G1 (Ki67<2%) – 28,6% (2/7) G2 (Ki67=3-20%) – 0% (0/7) G3 (Ki67=20-100%) – 71,4% (3/7)
Клиническая картина	Общая симптоматика (снижение веса, потеря аппетита, слабость, боли в животе) 7/7, 100% Симптоматика, связанная с гормональной активностью: карциноидный синдром 5/7, 71,4%; инсулинома/гипогликемия 1/7, 14,3%; гастринома 1/7, 14,3%

проходивших лечение в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте (РНИОИ) в период с 2016 по 2018 г. Были изучены особенности симптоматики в каждом конкретном клиническом случае, проанализированы результаты компьютерной томографии с применением критериев RECIST 1.1. Нами были учтены все виды лечения, которые пациенты получали непосредственно до проведения ТАХЭ (в т.ч. терапию аналогами соматостатина). Среди изученных пациентов было 6 женщин и 1 мужчина. Возраст на момент начала лечения колебался от 34 до 68 лет. Местами локализации первичного опухолевого очага были: прямая кишка (n=1), поджелудочная железа (n=1), желудок (n=1), тонкая кишка (n=2), крестец (n=1). В 1 наблюдении первичный опухолевый очаг установить не удалось. 4 пациента (57,1%) имели в анамнезе хирургическое удаление первичной опухоли (резекция подвздошной кишки, резекция прямой кишки, резекция хвоста поджелудочной железы). Морфологическая верификация метастатического процесса имела место в 7 случаях (100%). Проводилась она путем пункционной биопсии и последующего гистологического анализа. Таким образом, G1 – высокодифференцированный рак (Ki67<2%) – был у 28,6% пациентов, G2 – умеренно дифференцированный рак (Ki67=3-20%) – у 0%, G3 – низкодифференцированный рак (Ki67=20-100%) – у 71,4%. При этом 85,7 % пациентов получали ТАХЭ впервые, а 14,3% пациентов прошли несколько курсов ТАХЭ за весь период лечения. Также 71,43% пациентов получали курсы ПХТ до проведения ТАХЭ, 28,57% пациентов – нет (табл. 1).

Процедура трансартериальной химиоэмболизации печеночной артерии состоит в следующем. В асептических условиях рентгенооперационной выполняется пункция правой плечевой артерии в типичном месте (игла ангиографическая 18 G). Артерия катетеризируется по Сельдингеру (интродьюсер 5F 11см). Катетер CB1 по проводнику .035" 150 см последовательно проводится в правую подмышечную, подключичную артерии, в брахиоцефальный ствол, нисходящую аорту. Затем удаляется проводник, выполняется аортография. Катетером P1 5F на гидрофильном проводнике .035" 180 см селективно последовательно катетеризируется правая, затем левая печеночные артерии. Микрокатетером 2,6F 150 см на микропровод-

нике .014" 30 0 см суперселективно последовательно катетеризируются сегментарные артерии, кровоснабжающие опухолевый очаг. Приготавливают эмульсию из химиопрепаратов, выполняют паренхиматозную химиоэмболизацию печени. Артериальную эмболизацию выполняют измельченной гемостатической губкой (gelfoam slurry) Spongostan. При контрольной ангиографии определяют выраженное замедление контрастирования по сегментарным ветвям правой печеночной артерии, кровоснабжающим опухолевый очаг. Выявлять наличие признаков нецелевой эмболизации. Катетер выводят в аорту. Инструментарий последовательно удаляют.

Выбор именно печеночной артерии для селективной химиоэмболизации обусловлен тем, что до 95% опухолевой ткани печени кровоснабжается ею [7]. Химиоэмболизат попадает как в опухолевую, так и в здоровую ткань печени. Благодаря наличию мышечного слоя артериальное русло непораженной паренхимы обеспечивает продвижение и быстрое выведение препарата. Патологические опухолевые сосуды не имеют мышечного слоя, что приводит к длительной задержке химиоэмболизата в опухоли [1,3,5].

По нашему мнению, показанием к ТАХЭ при НЭО являлись: неоперабельные метастазы в печени, не поддающиеся хирургическому лечению; достаточные функциональные резервы печени (билирубин не более 70 мкмоль/л); гемоглобин более 80 г/л; отсутствие внепеченочного распространения опухоли. Противопоказаниями являлись: активная системная инфекция; продолжающееся кровотечение; класс Child-Pugh C; лейкопения (при снижении лейкоцитов менее 1000/мл);

протромбиновое время менее 40%; сердечная недостаточность (фракция выброса левого желудочка менее 50%); некорректируемая чувствительность к контрасту; функциональный статус ECOG более 3; поражение более 50% объема печени; внепеченочные метастазы; прорастание опухоли в нижнюю полую вену и правое предсердие; асцит; выраженная тромбоцитопения; выполнение портокавального анастомоза в анамнезе; высокие показатели общего билирубина > 60 мкмоль/л; ЛДГ > 425 ЕД/л; трансаминазы > 100 МЕ/л.

Согласно клиническим рекомендациям, в пред- и постпроцедурном периоде пациенты получали инфузионную терапию, октреотид (при выраженной гормональной активности), нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды (дексаметазон 4 мг, 2-3 раза в день, per os, для купирования постэмболического синдрома и нивелирования таких симптомов, как тошнота, рвота, жар, боли в животе, снижение аппетита), антибактериальные препараты (накануне ТАХЭ для предотвращения таких осложнений, как абсцесс печени, холангит, сепсис), противогрибковые препараты.

Результаты и обсуждение. Во всех случаях ответ на терапию нами был оценен при помощи данных КТ (табл. 2), полученных спустя 3-6 мес. после проведения ТАХЭ. При этом использовались критерии RECIST 1.1 от 2009 г. Таким образом, из 7 изученных пациентов 1 скончался, 6 остальных отмечают у себя объективное улучшение общего состояния. У всех 6 пациентов имеются жалобы на периодическую общую слабость. У 2 из них отмечаются выраженные абдоминальные боли, не купирующиеся приемом НПВС. У

Таблица 2

Сравнительный анализ данных КТ и оценка ответа опухоли по критериям RECIST 1.1

№	Данные КТ до ТАХЭ	Данные КТ через 3 мес. после ТАХЭ	Данные КТ через 6 мес. после ТАХЭ	Оценка результатов
1	В S7 правой доли солитарный очаг 4х3,7 см	В S7 правой доли солитарный очаг 5х4,3 см	В S7 правой доли солитарный очаг 4,8х5,2 см	Увеличение на 25% (стабилизация заболевания)
2	В обеих долях метастатические очаги до 6,2 см	В обеих долях метастатические очаги до 5 см	В обеих долях печени метастатические очаги до 3 см	Снижение на 50% (частичный ответ)
3	КТ-картина множественного метастатического поражения печени. Метастатические очаги сливного характера до 5 см	КТ-картина относительной стабилизации процесса. Метастатические очаги сливного характера до 4,5 см	КТ-картина множественного метастатического поражения печени с признаками прогрессирования. Метастатические очаги сливного характера до 8 см.	Увеличение на 60% (прогрессирование заболевания)
4	Метастатические очаги сливного характера до 11 см	Нет данных	Нет данных	Нет данных
5	В S8 правой доли солитарный очаг 6,7х7,0 см	В S8 правой доли солитарный очаг 5х5,2 см	В S8 правой доли солитарный очаг 4х4,3 см	Снижение на 43% (частичный ответ)
6	В правой доле в S1 метастатический очаг 2,4х2 см тесно прилежит к нижней полой вене, деформируя ее. В S7 метастатический очаг 4,6х4 см	В правой доле S1 метастатический очаг 2,2х1,8 см. В S7 метастатический очаг 3,2х3,5 см	В правой доле S1 метастатический очаг 1х1,2 см. В S7 метастатический очаг 2,2х2 см	Снижение на 50% (частичный ответ)
7	КТ-картина множественного метастатического поражения печени без динамики количества очагов с 19.12.2017. Увеличение в размерах одного из очагов в правой доле печени	КТ-картина относительной стабилизации процесса. Множественное метастатическое поражение печени без динамики количества очагов. Нет увеличения в размерах очагов	Отрицательная динамика, появление новых мелких очагов, увеличение печени в объеме	Прогрессирование заболевания

7 больных опухоли гормонально-активные, у 5 из них был выраженный карциноидный синдром (покраснение лица, стул до 7-9 раз в сут, изменения артериального давления). После выполнения ТАХЭ интенсивность карциноидных проявлений уменьшилась в виде снижения частоты стула до 3-4 раз в сут. Все 6 пациентов в послеоперационном периоде получают курсы ПХТ и терапию аналогами соматостатина.

Оценивая результаты КТ в динамике с промежутком в 3 и 6 мес., согласно критериям RECIST 1.1, было установлено следующее: у 2 пациентов (28,6%), у которых спустя 3 мес. после ТАХЭ отмечалась относительная стабилизация процесса, спустя 6 мес. наблюдается прогрессирование заболевания, у 3 пациентов (42,9%) наблюдается стойкий частичный ответ опухоли на терапию спустя 3 и 6 мес. после ТАХЭ, у 1 пациента (14,3%) удалось добиться стабилизации заболевания на основании данных КТ спустя 3 и 6 мес. после ТАХЭ.

Заключение. На небольшом количестве больных было показано, что ТАХЭ способствует нормализации общего состояния больных, снижению интенсивности проявлений карцино-

идного синдрома, уменьшению размеров метастатических очагов, вызывая у большей половины пациентов (в 57,2% случаев) положительный ответ на терапию в виде частичного ответа и стабилизации заболевания. Не было выявлено четкой корреляции между стадией процесса, дифференцированностью опухоли и результативностью ТАХЭ. На основании табл. 2 можно сделать вывод о необходимости циклического проведения ТАХЭ с периодом в 2-3 мес. Таким образом, эффективность этой методики, отчетливый опухолевый ответ, минимальная токсичность, отсутствие повреждений здоровой паренхимы печени, минимальная инвазивность делают ТАХЭ ценным «инструментом» в лечении пациентов с НЭО.

Литература

1. Кит О.И. Нейроэндокринные, клинические и морфологические аспекты рака желудка / О.И. Кит. – Новочеркасск: Изд-во «Лик», 2014. – 187 с.
2. Screening for the neuroendocrine component in stomach cancer / N.S. Karnaukhov, E.A. Novikova, V.S. Trifanov [et al.] // Modern problems of science and education. – 2016. – №25 (5). – P. 45-49.
3. Скрининг нейроэндокринного компонента в раке желудка / Н.С. Карнаухов, Е.А. Но-

викова, В.С. Трифанов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2016; 25(5): 45-49.

Kit O.I. Neuroendocrine, clinical and morphological aspects of stomach cancer / O.I. Kit. -Novocherkassk: Publ. "Lik", 2014. - 187 p.

3. Eadens M.J. Curable metastatic colorectal cancer / M.J. Eadens, A. Grothey // Curr. Oncol. Rep. -2011. – №13. P.168-176.

4. Frankel T.L. Hepatic resection for colorectal metastases / T.L. Frankel, M.I. D'Angelica // J Surg. Oncol. – 2014. – №109. – P. 2-7.

5. Galizia M.S. Evaluation of hepatocellular carcinoma size using two- dimensional and volumetric analysis: effect on liver transplantation eligibility /M.S. Galizia, H.G. Töre, H. Chalian // Acad. Radiol. – 2011. – №18. – P. 1555-60.

6. Hepatocellular carcinoma: current management and perspectives for the future / N. Rahbari, A. Mehrabi, N. Mollberg [et al.]. //Ann. Surg. – 2011. – №253. – P. 453-469.

7. Monsky W.L. Treatment planning and volumetric response assessment for Yttrium-90 radioembolization: semiautomated determination of liver volume and volume of tumor necrosis in patients with hepatic malignancy / W.L. Monsky, A.S. Garza, I. Kim // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2011. – №34. – P. 306-18.

8. O'Dorisio T.M., Anthony L.B. A 25-year experience of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and somatostatin (congeners) analogs: from symptom control to antineoplastic therapy. Front. Horm. Res. – 2015. – №44. – P. 177- 92.

9. Trifanov V.S. Clinical, pathological, and immunohistochemical features of pancreatic neuroendocrine tumors / V.S. Trifanov, I.A. Novikova, S.S. Todorov //Journal of clinical oncology. – 2014. – №15. – P. 151-59.