

Химиоэмболизация нерезектабельных метастазов колоректального рака в печень микросферами с лекарственным покрытием

А.В. Скупченко, к. м. н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения;

А.В. Лысенко, ординатор;

Д.Г. Королев, к. м. н., ординатор;

Д.А. Скобельцов, ординатор;

А.С. Рассудишкин, ординатор

ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»,
ул. Солнечная, 50, Самара, 443031, Российская Федерация

Chemoembolization for unresectable colorectal liver metastases with drug-eluting microspheres

A.V. Skupchenko, MD, PhD, Head of Department of X-ray Surgical Methods for Diagnosis and Treatment;

A.V. Lysenko, Physician;

D.G. Korolev, MD, PhD, Physician;

D.A. Skobel'tsov, Physician;

A.S. Rassudishkin, Physician

Samara Regional Clinical Oncology Dispensary,
ul. Solnechnaya, 50, Samara, 443031, Russian Federation

Цель исследования – оценка эффективности химиоэмболизации с использованием микросфер DC Bead с иринотеканом во второй линии химиотерапии метастазов колоректального рака в печень.

Материал и методы. С 2008 по 2013 г. 32 пациентам с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печень было проведено 78 химиоэмболизаций (в среднем 2,44 одному пациенту). Результаты эмболизации оценивались при помощи компьютерной томографии с использованием RECIST-критериев. Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана–Майера.

Результаты. Частичный ответ через 3, 6, 12 мес после лечения, согласно критериям RECIST, был выявлен в 4, 2 и 0% случаев соответственно. Стабилизация процесса отмечалась у 67, 53 и 12% пациентов. Полных ответов на лечение не было. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 225 дней, медиана выживаемости – 420 дней. К моменту проведения анализа все пациенты, включенные в исследование, умерли.

Заключение. Химиоэмболизация микросферами с лекарственным покрытием может успешно применяться во второй линии химиотерапии метастазов колоректального рака в печень.

Objective: to evaluate the efficiency of chemoembolization using irinotecan-loaded DC Bead microspheres in the second-line chemotherapy for colorectal liver metastases.

Material and methods. In 2008 to 2013, thirty-two patients with unresectable colorectal liver metastases underwent 78 chemoembolizations (mean 2.44 per patient). The results of embolization were assessed by computed tomography using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) criteria. Survival rates were analyzed applying the Kaplan–Meier method.

Results. According to the RECIST criteria, a partial response at 3, 6, and 12 months of treatment was found in 4, 2, and 0%, respectively. Stabilization was noted in 67, 53, and 12%. There were no complete responses. The median time to disease progression was 225 days; median survival was 420 days. By the study analysis, all the patients included in the study died.

Conclusion. Chemoembolization with drug-eluting microspheres may be successfully used in the second-line chemotherapy of colorectal liver metastases.

Введение

Колоректальный рак занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости в России и в мире. Несмотря на совершенствование ранней диагностики, уже на этапе постановки диагноза у 20% больных выявляют отдаленные метастазы, еще у 25–30% их обнаруживают при последующем дина-

мическом наблюдении. Результаты лечения больных с метастатическим колоректальным раком остаются неудовлетворительными, 5-летний рубеж переживают менее 10%. Медиана выживаемости при применении современных схем химиотерапии в первой линии лечения метастатического колоректального рака не превышает 21 мес. Эффектив-

ность первой линии химиотерапии не превышает 57%, а второй линии – 21%.

Ключевые слова:

химиоэмболизация, колоректальный рак, метастазы в печень

Index terms:

chemoembolization, colorectal cancer, liver metastases

Все это диктует необходимость поиска новых путей улучшения результатов лечения метастатического колоректального рака.

Одним из перспективных методов является химиоэмболизация печеночной артерии. Потенциально локальное воздействие на метастазы печени при помощи химиоэмболизации позволяет создать более высокую концентрацию химиопрепарата в опухоли по сравнению с системной химиотерапией, снизить токсичность химиотерапии, добиться некроза опухоли за счет её деваскуляризации.

Материал и методы

С 2008 по 2013 г. в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения Самарского областного клинического онкологического диспансера 32 больным с метастазами колоректального рака в печень была проведена химиоэмболизация печеночной артерии микросферами с лекарственным покрытием. Соответствующее решение принималось консилиумом в составе хирурга, химиотерапевта и интервенционного радиолога. В группу включались пациенты, не являющиеся кандидатами на оперативное лечение, с преимущественно внутрипечёночными метастатическими поражениями, у которых были выявлены признаки прогрессирования заболевания на фоне не менее одной линии системной химиотерапии. В группу вошли 16 мужчин и 16 женщин. Средний возраст пациентов составил 65 лет (табл. 1).

За сутки до операции больным назначали инфузионную терапию в объеме до 1000 мл.

Эмболизация выполнялась микросферами DC Bead (Tegun) размером 100–300 мкм, под ангиографическим контролем (ангиографический комплекс Innova 4100, General Electric). Во флакон с микросферами по рекомендованной производителем технологии вводилось 100 мг иринотекана. Для одного курса

Характеристика включенных в исследование пациентов

Параметр	Значение
Общая численность	32
Число мужчин/женщин	16/16
Возраст, лет	65 (от 51 до 73)
Поражение печени	
≤ 25%	10
> 25%	22
Синхронное/метахронное поражение печени	6/26
Количество метастазов	5 (от 1 до 14)
Размер метастазов, см	4,0 (2,5–8,0)
Статус по шкале ECOG	
0–1	27
2	5
Внепеченочные метастазы	2
Количество линий химиотерапии 2–3	10
Типы химиотерапии	20 FL, FOLFOX, 5 FOLFOX + bevacizumab 2
РЭА, нг/мл	77 (2,5–611)

эмболизации использовали 1–2 флакона микросфер и 100 – 200 мг иринотекана. В 27 наблюдениях эмболизация правой и левой долевых артерий печени проводилась поочередно, в 5 – одновременно. Критерием окончания процедуры было достижение стаза в сегментарных ветвях печеночной артерии. В сложных случаях для поиска питающих метастазы сосудов и оценки непосредственного результата эмболизации применялась функция 3D CT. Процедура эмболизации проводилась под эпидуральной анестезией и внутривенной седацией. Количество эмболизаций колебалось от 1 до 3 у одного пациента.

В послеоперационном периоде для купирования постэмболизационного синдрома назначались наркотические и ненаркотические анальгетики, антибиотики, блокаторы H-2-рецепторов.

Не ранее чем за месяц до начала лечения и через 3, 6, 9 и 12 мес после его завершения выполнялась компьютерная томография. Исследование осуществлялось на 16-срезовом компьютерном томографе Bright Speed (General Electric), с шагом 2,5 мм, внутривенным контрастным усилением (5 мл йогексола на 1 кг веса). До-

полнительно в те же сроки оценивались показатели онкомаркеров РЭА и СА 19-9.

Оценка ответа опухолей на лечение по данным компьютерной томографии выполнялась согласно критериям RECIST. При расчете показателей выживаемости пациентов использовали программный пакет Statistica 6.0.

Результаты

Полных ответов по критериям RECIST не было выявлено ни в одном наблюдении. Частичный ответ и стабилизация процесса обнаружены в 24 (75%) наблюдениях, прогрессирование заболевания – в 7 (25%). В 3 случаях были выявлены новые внепеченочные метастазы при локальном ответе внутривенных метастазов на проведенное лечение. Через 12 мес после начала лечения признаки прогрессирования были выявлены у всех пациентов (рис. 1, 2).

Медиана времени до начала прогрессирования заболевания составила 225 дней (рис. 3).

Медиана выживаемости составила 420 дней (рис. 4).

У 4 больных на 2–3-и сут после проведения эмболизации развился острый холецистит, связанный с попаданием эмболизата

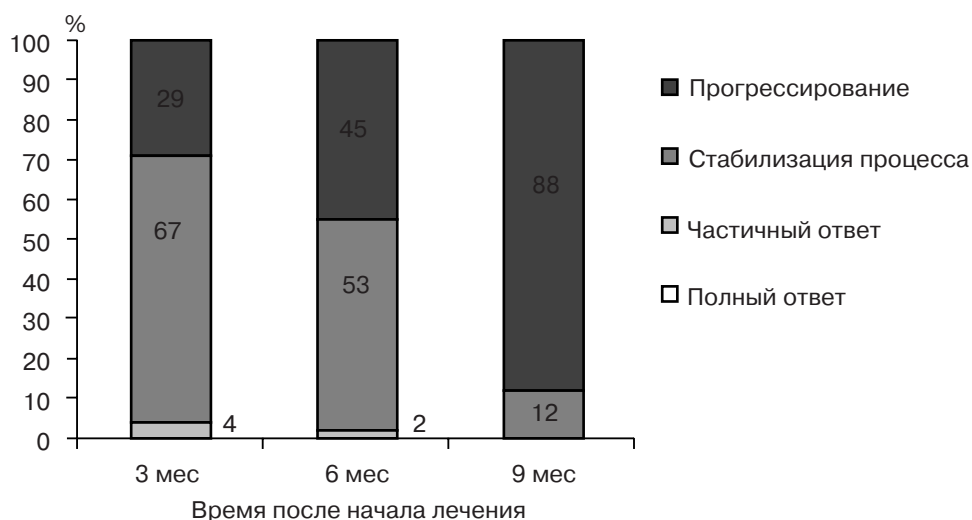


Рис. 1. Оценка ответа опухоли на лечение по данным компьютерной томографии согласно критериям RECIST.

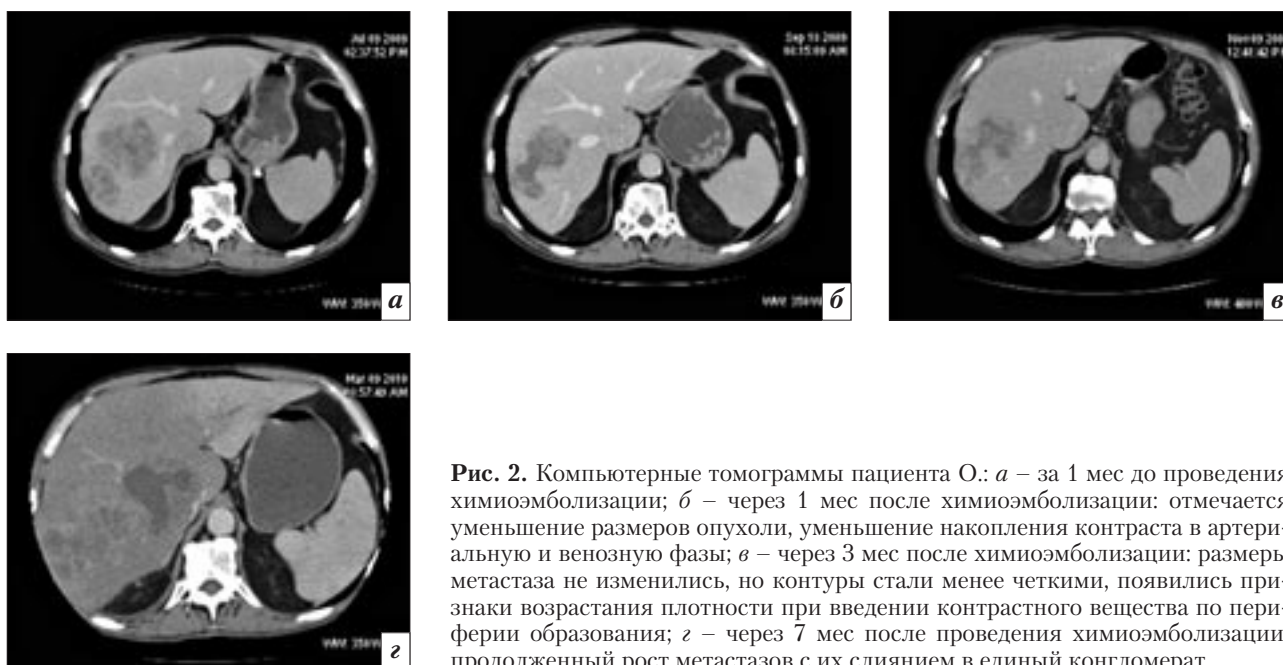


Рис. 2. Компьютерные томограммы пациента О.: а – за 1 мес до проведения химиоэмболизации; б – через 1 мес после химиоэмболизации: отмечается уменьшение размеров опухоли, уменьшение накопления контраста в артериальную и венозную фазы; в – через 3 мес после химиоэмболизации: размеры метастаза не изменились, но контуры стали менее четкими, появились признаки возрастания плотности при введении контрастного вещества по периферии образования; г – через 7 мес после проведения химиоэмболизации: продолженный рост метастазов с их слиянием в единый конгломерат.

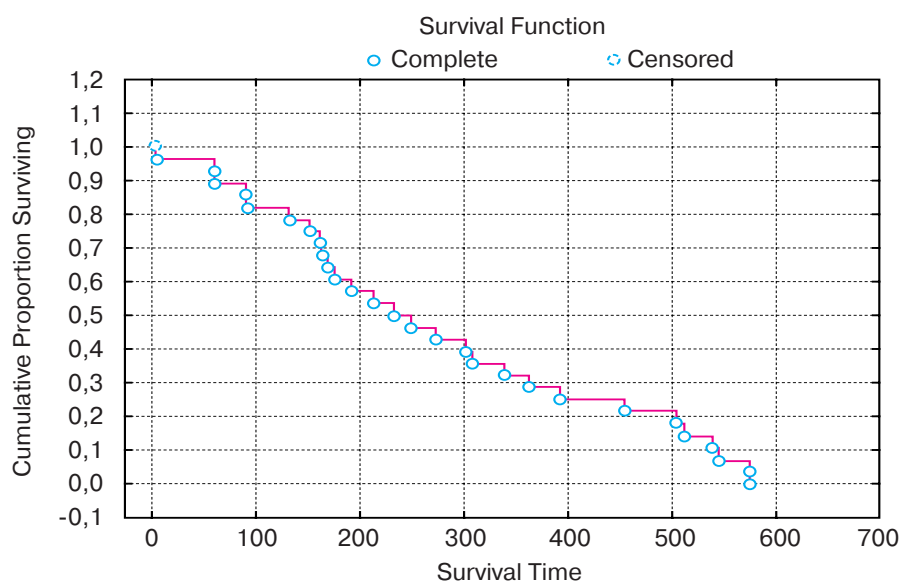


Рис. 3. Время до прогрессирования заболевания.

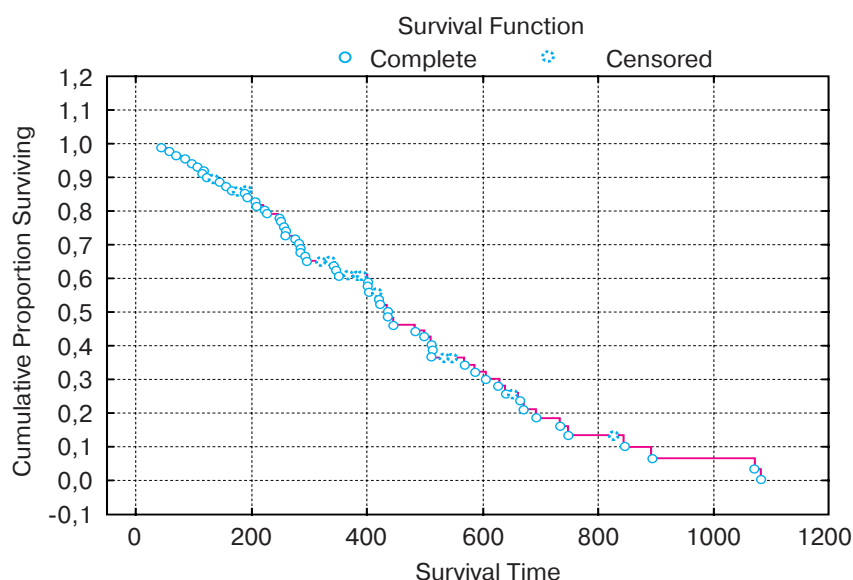


Рис. 4. Медиана выживаемости.

в пузырьную артерию. В 2 случаях были наложены пункционные холецистостомы, в остальных 2 случаях проводилось консервативное лечение. В одном наблюдении развился острый панкреатит. Диарея 1–2 ст. по шкале токсичности CTC NCIC была отмечена в 8 наблюдениях, 4 ст. – в 1 случае. Лейкопения 1–2 ст. выявлена у 3 больных.

Обсуждение

Первые публикации о применении химиоэмболизации для лечения метастазов колоректального рака в печень относятся к концу 80-х годов прошлого века. При этом изначально предпринимались попытки использовать для эмболизации как смесь химиопрепарата с липидолом [1], так и биodeградируемые микросферы [2].

В большинстве публикаций конца 80-х–начала 90-х годов прошлого века описано применение при проведении химиоэмболизации митомидина С [3], доксорубина [4], цисплатина [1]. Малое количество наблюдений, отсутствие четко описанных критериев отбора, различие в протоколах лечения не позволяют в настоящее время однозначно оценивать опубликованные результаты.

В нашей стране в 2000 г. опубликованы результаты сочетанно-

го применения химиоэмболизации печеночной артерии и воротной вены [5]. Согласно полученным данным, комбинированные вмешательства, включающие последовательную эмболизацию печеночной артерии и воротной вены липидолом и доксорубицином, позволили добиться медианы выживаемости 33 мес.

В исследовании T.J. Vogl et al. (2009 г.) изучены результаты химиоэмболизации у 463 пациентов (2441 процедура). Эмболизация выполнялась смесью митомидина С и липидола – у 243 пациентов, смесью митомидина С, гемцитабина и липидола – у 153, смесью митомидина С, иринотекана и липидола – у 67 пациентов. Медиана выживаемости составила 14 мес. Статистически значимых различий в выживаемости пациентов в зависимости от используемых химиотерапевтических агентов выявлено не было [6].

В работе M. Albert et al. [7] была продемонстрирована разница в выживаемости пациентов в зависимости от соматического статуса и наличия внепеченочных метастазов и количества проведенных ранее курсов полихимиотерапии. Медиана выживаемости пациентов, соматический статус которых по шкале ECOG был равен 0, составила

Таблица 2

Осложнения, развившиеся после проведения химиоэмболизации

Осложнение	Количество
Острый панкреатит	1 (3%)
Диарея	9 (28,1%)
Лейкопения	3 (9%)
Холецистит	4 (12,5%)

11 мес, при статусе по шкале ECOG больше 0 – 3 мес ($p < 0,01$). Медиана выживаемости пациентов после химиоэмболизации, прошедших не более 2 курсов полихимиотерапии, составила 11 мес, а прошедших более 3 курсов – 6 мес ($p = 0,03$). Статистически значимых различий выживаемости в группах пациентов, имевших на момент начала лечения внепеченочные метастазы (медиана выживаемости 8 мес) и не имевших таковых (медиана выживаемости 11 мес), выявлено не было ($p = 0,48$).

Особый интерес представляют исследования, посвященные использованию микросфер, которые связывают химиопрепараты и позволяют при проведении химиоэмболизации создавать более высокие концентрации химиотерапевтического агента внутри опухоли по сравнению с системной химиотерапией.

В настоящее время для эмболизации метастазов колоректального рака используются микросферы DC Beads™ (Biocompatibles) и HepaSphere™ (BioSphere Medical). Микросферы DC Bead, представляющие собой кополимер поливинилалколя, адсорбируют на своей поверхности молекулы иринотекана за счет ионных связей. Связывание химиопрепарата гепасферами (HepaSphere™), представляющими собой кополимер акрилата натрия и этилового спирта, происходит как за счет ионообменного механизма, так и за счет абсорбции. Обе платформы в сочетании с иринотеканом продемон-

стрировали схожий фармакокинетический профиль. Однако НераSphere™ могут накапливать не только иринотекан, но и другие химиотерапевтические препараты, в том числе оксалиплатин, который обладает доказанным дозозависимым эффектом.

В 2012 г. были опубликованы результаты первого рандомизированного исследования, посвященного химиоэмболизации [8]. В нем показано, что химиоэмболизация микросферами DC Beads™ с иринотеканом превосходит по своей эффективности системную химиотерапию по схеме FOLFIRI во второй линии химиотерапии метастатического колоректального рака. Медиана выживаемости в группе пациентов, которым была выполнена химиоэмболизация, составила 23 мес, а в группе больных, которым проводилась системная химиотерапия по схеме FOLFIRI, – 16 мес.

Возможность применения микросфер НераSphere™, насыщенных оксалиплатином, для эмболизации метастазов колоректального рака была продемонстрирована в работе G. Poggi et al. (2008 г.). В группе из 15 больных, у 8 из которых были метастазы колоректального рака в печень, а у 7 – холангиоцеллюлярный рак, удалось добиться медианы выживаемости 40 мес [9].

В работе P. Huppert et al. (2013 г.) опубликованы результаты эмболизации метастазов колоректального рака в печень микросферами (НераSphere™), насыщенными иринотеканом в качестве второй линии химиотерапии. Медиана выживаемости составила 8 мес [10]. При этом в работе не приведены данные о числе больных, имевших внепеченочные метастазы, и о количестве предшествующих линий химиотерапии.

Результаты комбинированного применения химиоэмболизации смесью липиодола и мелфалана в комбинации с внутриартериальной инфузией фторурацила и иммунотерапией были

описаны в работе H. Müller et al. (2003 г.). Медиана выживаемости не была достигнута после 28 мес наблюдения [11].

В настоящее время проводится рандомизированное исследование, посвященное сравнению эффективности системной химиотерапии по схеме FOLFOX + бевацизумаб с химиоэмболизацией DC Beads™ с иринотеканом + системная химиотерапия по схеме FOLFOX (Martin R., 2012) [12].

Таким образом, на сегодняшний день в мире накоплен большой опыт применения химиоэмболизации для лечения метастазов колоректального рака в печень. Большинство работ продемонстрировали эффективность метода у пациентов, которым ранее была проведена одна или несколько линий химиотерапии. Однако различия в критериях отбора больных, технике выполнения процедуры, количестве курсов лечения, использовании тех или иных химиопрепаратов затрудняют анализ полученных результатов.

Заключение

Согласно результатам опубликованных в настоящее время исследований, химиоэмболизация метастазов колоректального рака микросферами с лекарственным покрытием может рассматриваться как эффективный и безопасный метод паллиативного лечения пациентов с метастазами колоректального рака в печень.

Литература

1. Kameyama M., Fukuda I., Imakawa S., Sasaki Y., Shibata T., Furukawa H. et al. Transcatheter chemoembolization using Lipiodol cisplatin sandwich therapy of liver metastasis of colorectal cancer. *Nihon. Gan. Chiryo. Gakkai. Shi.* 1988; 23 (10): 2568–74.
2. Itani K., Yoshikawa T., Oyamada H., Takano H., Ichikawa H., Tainaka K. et al. Chemoembolization with degradable starch microspheres for liver metastases in colorectal can-

- cer. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1989; 16 (8; Pt 2): 2897–900.
3. Lorenz M., Herrmann G., Kirkowa-Reimann M., Rauber K., Herrhausen T., Henne T., Hottenrott C. Temporary chemoembolization of colorectal liver metastases with degradable starch microspheres. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1989; 15 (5): 453–62.
4. Lang E.K., Brown C.L. Jr. Colorectal metastases to the liver: selective chemoembolization. *Radiology.* 1993; 189 (2): 417–22.
5. Таразов П.Г. Артериальная химиоэмболизация при метастазах колоректального рака в печень. *Вопросы онкологии.* 2000; 46 (5): 561–6.
6. Vogl T.J., Gruber T., Balzer J.O., Eichler K., Hammerstingl R., Zangos S. Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study. *Radiology.* 2009; 250 (1): 281–9. doi: 10.1148/radiol.2501080295
7. Albert M., Kiefer M.V., Sun W., Haller D., Fraker D.L., Tuite C.M. et al. Chemoembolization of colorectal liver metastases with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol. *Cancer.* 2011; 117 (2): 343–52. doi: 10.1002/cncr.25387
8. Fiorentini G., Aliberti C., Tilli M., Mulazzani L., Graziano F., Giordani P. et al. 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 (4): 1387–95.
9. Poggi G., Quaretti P., Minoia C., Bernardo G., Bonora M.R., Gaggeri R. et al. Transhepatic arterial chemoembolization with oxaliplatin-eluting microspheres (OEM-TACE) for unresectable hepatic tumors. *Anticancer Res.* 2008; 28 (6B): 3835–42.
10. Huppert P., Wenzel T., Wietholtz H. Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) of colorectal cancer liver metastases by irinotecan-eluting microspheres in a salvage patient population. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2014; 37 (1): 154–64.
11. Müller H., Nakchbandi V., Chatzivasvis I., von Voigt C. Repetitive chemoembolization with melpha-

lan plus intra-arterial immunochemotherapy within 5-fluorouracil and granulocyte-macrophagecolony-stimulating factor (GM-CSF) as effective first- and second-line treatment of disseminated colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology*. 2003; 50 (54): 1919–26.

12. Martin R.C. 2nd, Scoggins C.R., Tomalty D., Schreeder M., Metzger T., Tatum C., Sharma V. Irinotecan drug-eluting beads in the treatment of chemo-naïve unresectable colorectal liver metastasis with concomitant systemic fluorouracil and oxaliplatin: results of pharmacokinetics and phase I trial. *J. Gastrointest. Surg.* 2012; 16 (8): 1531–8. doi: 10.1007/s11605-012-1892-8

References

1. Kameyama M., Fukuda I., Imaoka S., Sasaki Y., Shibata T., Furu-kawa H. et al. Transcatheter chemoembolization using Lipiodol cis-platin sandwich therapy of liver metastasis of colorectal cancer. *Nihon. Gan. Chiryo. Gakkai. Shi.* 1988; 23 (10): 2568–74.
2. Itani K., Yoshikawa T., Oyamada H., Takano H., Ichikawa H., Tainaka K. et al. Chemoembolization with degradable starch microspheres for liver metastases in colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1989; 16 (8; Pt 2): 2897–900.
3. Lorenz M., Herrmann G., Kirkowa-Reimann M., Rauber K., Herrhausen T., Henne T., Hottenrott C. Temporary chemoembolization of colorectal liver metastases with degradable starch microspheres. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1989; 15 (5): 453–62.
4. Lang E.K., Brown C.L. Jr. Colorectal metastases to the liver: selective chemoembolization. *Radiology*. 1993; 189 (2): 417–22.
5. Tarazov P.G. Arterial chemoembolization for metastatic colorectal cancer in the liver. *Voprosy onkologii*. 2000; 46 (5): 561–6 (in Russian).
6. Vogl T.J., Gruber T., Balzer J.O., Eichler K., Hammerstingl R., Zangos S. Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study. *Radiology*. 2009; 250 (1): 281–9. doi: 10.1148/radiol.2501080295
7. Albert M., Kiefer M.V., Sun W., Haller D., Fraker D.L., Tuite C.M. et al. Chemoembolization of colorectal liver metastases with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol. *Cancer*. 2011; 117 (2): 343–52. doi: 10.1002/cncr.25387
8. Fiorentini G., Aliberti C., Tilli M., Mulazzani L., Graziano F., Giordani P. et al. 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 (4): 1387–95.
9. Poggi G., Quaretti P., Minoia C., Bernardo G., Bonora M.R., Gaggeri R. et al. Transhepatic arterial chemoembolization with oxaliplatin-eluting microspheres (OEM-TACE) for unresectable hepatic tumors. *Anticancer Res.* 2008; 28 (6B): 3835–42.
10. Huppert P., Wenzel T., Wietholtz H. Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) of colorectal cancer liver metastases by irinotecan-eluting microspheres in a salvage patient population. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2014; 37 (1): 154–64.
11. Müller H., Nakchbandi V., Chatzisaavidis I., von Voigt C. Repetitive chemoembolization with melphalan plus intra-arterial immunochemotherapy within 5-fluorouracil and granulocyte-macrophagecolony-stimulating factor (GM-CSF) as effective first- and second-line treatment of disseminated colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology*. 2003; 50 (54): 1919–26.
12. Martin R.C. 2nd, Scoggins C.R., Tomalty D., Schreeder M., Metzger T., Tatum C., Sharma V. Irinotecan drug-eluting beads in the treatment of chemo-naïve unresectable colorectal liver metastasis with concomitant systemic fluorouracil and oxaliplatin: results of pharmacokinetics and phase I trial. *J. Gastrointest. Surg.* 2012; 16 (8): 1531–8. doi: 10.1007/s11605-012-1892-8

Поступила 05.10.2014