

А.А. Поликарпов, П.Г. Таразов, Т.И. Кагачева, Д.А. Гранов

Регионарная химиотерапия нерезектабельных метастазов колоректального рака в печень, резистентных к системной химиотерапии

ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель. Определить эффективность регионарной химиотерапии (РХТ) в лечении больных с нерезектабельными колоректальными метастазами в печени, резистентными к системной химиотерапии (СХТ).

Материалы и методы. Представлены результаты лечения 60 пациентов, лечившихся с 2011 по 2017 г. До поступления в клинику все больные получали в специализированных онкологических лечебных учреждениях СХТ, которая была признана неэффективной у 54 и прекращена у 6 больных из за токсичности III-IV степени в среднем через 10 мес. У всех больных для РХТ использовали те же лекарственные противоопухолевые препараты, которые были наиболее эффективны при СХТ. В случае отсутствия эффекта на любые схемы СХТ выбирали монотерапию препаратом Митомидин С. Химиоинфузию в печеночную артерию (ХИПА) проводили в собственную печеночную артерию при гиповаскулярных метастазах. Курсовая доза для 5-фторурацила составляла 4-6 г, Митомидин С 15-20 мг, Оксалиплатин 150-200 мг, Иринотекан 160-200 мг. Масляную химиоэмболизацию печеночной артерии (МХЭПА) использовали при гипervasкулярных метастазах посредством селективного введения суспензии химиотерапевтического препарата в липидоле: Митомидин С 10-20 мг, Иринотекан 160-200 мг, Доксорубин 50-80 мг с добавлением гемостатической губки в опухолевые сосуды. Сочетание МХЭПА+ХИПА осуществляли при сложных анатомических вариантах отхождения печеночных артерий.

Результаты. Всего осуществили 222 цикла РХТ (от 2 до 15, в среднем 6). Осложнений и летальности не было. Время до наступления прогрессирования после начала РХТ составило 12,4 мес. в обеих группах. Медиана выживаемости от начала первого цикла СХТ группы с синхронными метастазами колоректального рака (КРР) в печени составила 22 мес., а в группе метастазов 23 мес.

Заключение. Таким образом, результаты предварительного исследования свидетель-

ствуют о перспективности применения методик РХТ в лечении пациентов с химиорезистентными метастазами КРР в печени.

Ключевые слова: химиорезистентные метастазы колоректального рака в печень, регионарная химиотерапия, химиоинфузия, химиоэмболизация

Введение

Синхронные или метастазы в печени выявляются у 50% пациентов, перенесших резекцию толстой кишки по поводу рака, и у половины из них оказываются причиной смерти. Единственным методом, позволяющим добиться длительной выживаемости таких больных, является радикальная резекция печени. Однако к моменту диагностики такая операция возможна лишь у 5-10% больных, тогда как остальные пациенты подлежат паллиативному или симптоматическому лечению. Кроме того, внутри—или внепеченочное прогрессирование метастазов через 5 лет после резекции печени наблюдается у 80-90% больных КРР [1, 2, 4].

В настоящее время системная химиотерапия (СХТ) остается основным специфическим методом паллиативной терапии КРР. Современные схемы СХТ показывают свою эффективность и позволяют добиться медианы выживаемости 18-22 мес. Однако в ряде случаев СХТ является неэффективной или крайне токсичной для пациентов, что вынуждает онкологов прекращать специфическое лечение [5, 16].

В последние годы регионарная химиотерапия (РХТ) успешно применяется в лечении больных с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой и метастазами нейроэндокринных опухолей в печени [3]. Имеются единичные публикации об эффективности этих вмешательств и у пациентов с метастазами КРР в печени. Однако эти методики используются в основном в первой линии терапии, а их результаты представляются неоднозначными [7, 8]. Возможности РХТ у больных при неэффективности СХТ не изучены.

Цель нашего исследования — определение безопасности и эффективности РХТ в лечении больных с химиорезистентными нерезектабельными метастазами КРР в печени.

Материалы и методы

Ежегодно в ФГБУ РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова МЗ РФ обращаются и получают комбинированное лечение 50 первичных пациентов с нерезектабельными метастазами КРР в печени. В данной работе представлены результаты лечения 60 пациентов в возрасте от 18 до 85 лет (35 случаев синхронного поражения печени, 25-метакронного) с нерезектабельными метастазами КРР в печень, резистентными к системной химиотерапии, лечившихся с 2011 по 2017 г.

Протокол включения пациентов в ретроспективное исследование состоял из следующих пунктов:

Морфологическое подтверждение. Диагноз злокачественного поражения печени был установлен на основании данных пункционной (n=25) или операционной (n=35) биопсии.

Наличие нерезектабельной опухоли, представленной множественными (от 2 до 20) метастазами в обеих долях печени, занимающими, как правило, от 20 до 60% объема печени.

Отсутствие предыдущих локорегионарных вмешательств: РЧА, МВА, резекций печени.

Метастатическое поражение печени, резистентное к системной химиотерапии. Пациенты получили не менее трех циклов СХТ по различным схемам и/или таргетную терапию в специализированных онкологических медицинских учреждениях. Ввиду неэффективности или высокой токсичности их лечение было прекращено.

Отсутствие противопоказаний к РХТ в виде внепеченочного распространения опухоли, объема поражения более 70% печени, тромбоза ствола или основных ветвей воротной вены, коагулопатии, выраженного нарушения функции почек.

Достаточные функциональные резервы печени: повышение уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы не более чем в два раза; уровень билирубина не превышает 50 мкмоль/л; отсутствие клинически значимого цирроза печени.

До поступления в РНЦРХТ у всех больных в других специализированных онкологических лечебных учреждениях проводили СХТ, которая была признана неэффективной у 54 и прекращена у 6 из-за токсичности III-IV степени по критериям CTC NCIC, 2004. Из них 35 больных с синхронными метастазами КРР в печени получили 3-35 (в среднем 7) циклов СХТ с добавлением таргетной терапии (n=10). Лечение признано неэффективным и прекращено в среднем через 7,2 мес. У 25 больных с метакронными метастазами КРР в печень осуществили 3-22 (в среднем 6) циклов СХТ с добавлением таргетной терапии (n=12); химиорезистентность наступила в среднем через 12,5 мес.

При обследовании каждому пациенту выполняли мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости и грудной клетки с в/в контрастированием, которая являлась основным методом определения объема внутриспеченочного поражения и оценки эффективности проводимых интервенционно-радиологических процедур.

С целью исключения костных метастазов выполняли сцинтиграфию скелета с использованием изотопа технеция-99.

У всех больных для РХТ использовали те же лекарственные противоопухолевые препараты, которые были эффективны при СХТ. В случае отсутствия таковых выбирали

монотерапию препаратом Митомидин С. Медленную прогрессию заболевания не считали показанием к смене цитостатика. Для РХТ использовали 2/3 дозы СХТ.

Рентгеноэндovasкулярные вмешательства выполняли на столе дигитальных ангиографических комплексов «Inflinix» (Toshiba, Япония) и «Artis Zee» (Siemens, Германия). Под местной анестезией осуществляли катетеризацию бедренной артерии по Сельдингеру. Использовали различные модификации висцеральных катетеров и проводников фирм «Cook», «Cordis» (США), «Terumo» (Япония).

Выбор в пользу той или иной методики у каждого пациента осуществляли после диагностической ангиографии, данные которой позволяли получить важную информацию, необходимую для успешного выполнения лечебной процедуры: анатомия печеночной артерии, коллатеральное кровоснабжение органа, техническая возможность селективной катетеризации питающих опухоль сосудов, особенности злокачественной опухоли (локализация, распространенность, васкуляризация, наличие артерио-портальных шунтов, состояние воротной вены).

Рентгеноэндovasкулярные процедуры осуществляли 4-6 раз в год в зависимости от общего состояния пациента, данных объективного обследования (обязательно включавших МСКТ), появления или отсутствия противопоказаний к лечению, перечисленных выше.

Химиоинфузию в печеночную артерию (ХИПА) при типичной артериальной анатомии использовали в случаях гиповаскулярных метастазов. Добивались такого положения катетера, чтобы химиотерапевтический препарат равномерно поступал во все ветви собственной печеночной артерии без рефлюкса во внеорганные сосуды. При возникновении рефлюкса в гастродуоденальную артерию осуществляли ее «перераспределительную» эмболизацию металлическими спиралями «Mreye», «Hial» и «Trufill» фирм Cordis и Cook (США). Цитостатики вводили, как правило, в 100-400 мл физиологического раствора с учетом фармакодинамики в течение 2-4 ч, или длительно с помощью инфузомата (Terumo, Япония) в течение 18-36 ч. Курсовая доза для 5-фторурацила составляла 4-6 г, Митомидин С 15-20 мг, Оксалиплатина 150-200 мг, Иринотекана 160-200 мг.

Масляную химиоэмболизацию печеночной артерии (МХЭПА) выполняли при гипervasкулярных метастазах. После селективной катетеризации в собственную печеночную артерию под рентгеноскопическим контролем вводили суспензию химиотерапевтического препарата в масляном контрасте (сверхжидкий липиодол (Lipiodol Ultrafluid, Guerbet Lab., Франция). Выбирали дозу одного из цитостатиков: митомидин С 10-20 мг, иринотекана 160-200 мг, доксорубин 50-80 мг, которые растворяли в смеси 1:5 дистиллированной воды и 60% контрастного вещества, добиваясь удельного веса, сравнимого с липиодолом, для лучшего смешивания сред. К указанному раствору добавляли 6-20 мл масляного контрастного вещества и готовили суспензию ручным встряхиванием шприца в течение 5-8 мин. После выполнения химиоэмболизации осуществляли дополнительное введение аутогемосгустков, частиц мелко нарезанной (1x1 мм) гемостатической губки до окклюзии питающей артерии.

МХЭПА+ХИПА осуществляли при сложных анатомических вариантах отхождения печеночных артерий (аберрантные печеночные артерии от верхней брыжеечной, левой желудочной, гастродуоденальной и чревной артерий), когда технически невозможно выполнить химиоэмболизацию всех сосудов, питающих опухоль. Как правило выполняли МХЭПА основной печеночной артерии, кровоснабжающей большую часть опухоли, после чего катетер оставляли для ХИПА в общей печеночной артерии или чревном стволе.

Эффект оценивали по рекомендациям ВОЗ (Женева, 1979) и критериев RECIST (2000) через 1 мес. после те-

рапии. При статистической обработке результатов выживаемости определяли медианы, а также средние арифметические величины и квадратичные отклонения ($M+\sigma$). Среднюю продолжительность жизни (СПЖ) рассчитывали по умершим, а общую выживаемость по всем больным методом Каплан Мейера.

Результаты

Всего осуществили 146 циклов РХТ у 35 пациентов с синхронными метастазами КРР в печень (от 2 до 15, в среднем 7) и 76 циклов у 25 пациентов с метасинхронными метастазами (от 2 до 12, в среднем 5). Осложнений и летальности после проведения РХТ не было. Постэмболизационный синдром наблюдался у 6 пациентов (10%) и купировался в течение 3-5 сут консервативной терапией. Не было зафиксировано ни одного случая тяжелой гематологической токсичности, потребовавшей прекращения РХТ.

По данным МСКТ через 1 мес. после РХТ полных ответов на лечение не наблюдалось ни у одного из 60 пациентов. Частичный ответ был отмечен у 15 (25%), стабилизация роста опухоли

у 26 пациентов (43%). В остальных 19 наблюдениях (24%) имело место прогрессирование заболевания. Время до наступления прогрессирования и прекращения РХТ составило 12,4 мес. в обеих группах.

СПЖ умерших пациентов от начала первого цикла СХТ в группе с синхронными метастазами составила 23,1+2,8 (медиана 22) мес., а в группе метасинхронных 22,5+2,4 (медиана 23). Показатели общей выживаемости представлены на рис. 1.

Обсуждение

Лечение нерезектабельных метастазов КРР в печень является одной из самых сложных задач современной клинической онкологии [1, 4]. Хирургическая резекция возможна лишь в единичных случаях локализованного поражения [2, 7]. Одна из причин низкой резектабельности—поздняя диагностика поражения печени. По данным нашей клиники, резектабельные метастазы в печени при поступлении имеют место

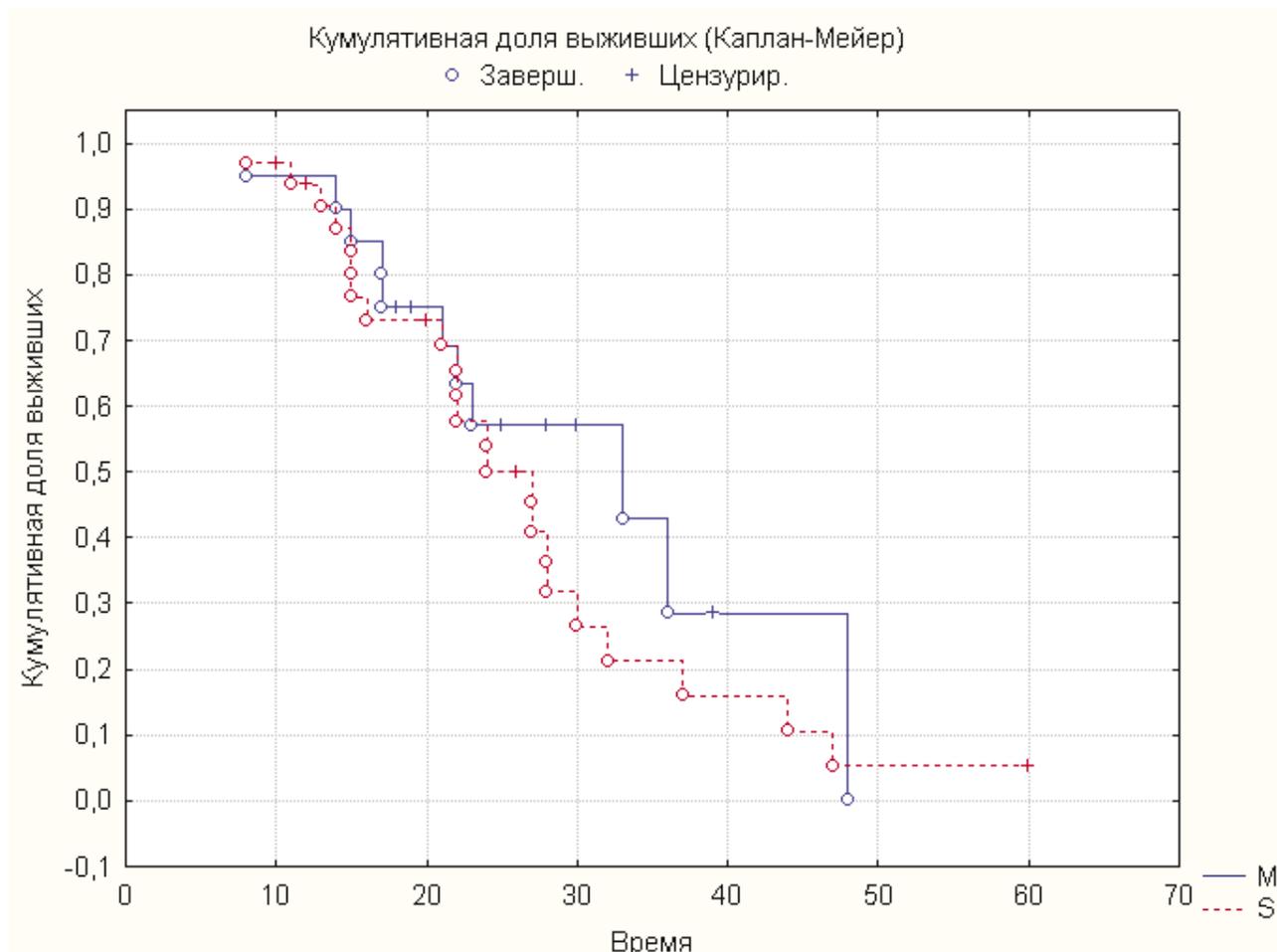


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов от начала первого цикла СХТ группы с синхронными метастазами и метасинхронными метастазами КРР в печени, мес.
 M – метасинхронные
 S – синхронные

лишь у 10% больных, остальные 90% подлежат только паллиативному лечению [11].

Традиционная системная противоопухолевая лекарственная терапия у многих пациентов с метастазами КРР в печени сопровождается осложнениями, связанными с системной токсичностью. Использование современных цитостатиков позволяет достичь медианы выживаемости 16-22 мес [5, 10]. Однако при этом нейтропения наблюдается у 65%, тяжелая диарея у 34%, периферическая нейротоксичность у 12 % больных [16]. Кроме того, у ряда больных возникает резистентность опухоли к различным схемам СХТ и лечебного эффекта не наступает. Онкологи вынуждены прекращать СХТ и проводить только таргетную или симптоматическую терапию у 10-20% пациентов [5, 10].

Методы интервенционной радиологии являются наиболее эффективными в лечении больных с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой и метастазами злокачественного карциноида. При нерезектабельных метастазах КРР наиболее распространенной методикой является ХИПА, рациональность которой обуславливается созданием высокой концентрации химиопрепарата в опухоли. Так называемый «эффект первого прохождения» обеспечивает экстракцию 50% химиопрепарата в органе-мишени. Соответственно, уменьшается и системная токсичность [7, 9]. Неплохие результаты ХИПА у пациентов с изолированными метастазами КРР в печени демонстрируют многие авторы, достигая медианы выживаемости 20 мес [6, 16].

При ХИПА цитостатик, смешанный с масляным контрастным веществом или растворенный в насыщаемых сферах, длительно (на 2-3 мес.) задерживается в опухолевых сосудах, после чего возможно проведение повторного курса химиоэмболизации. Процедуру осуществляют при гиперваскулярных метастатических очагах и сложных вариантах анатомии печеночной артерии, когда невозможно осуществить ХИПА [8,15].

Эти методики в первой линии химиотерапии включены во многие мультицентровые рандомизированные исследования и приняты в клинические рекомендации ряда национальных онкологических и хирургических обществ у пациентов с нерезектабельными метастазами в печени КРР [6, 15]. При этом исследования по применению РХТ в лечении химиорезистентных метастазов КРР в печени единичны и результаты их противоречивы. Так, T. Gruber-Rouh et al. показали 66% ответов на химиоэмболизацию Иринотеканом и/или Митомизином С с липиодолом, при этом медиана выживаемости составила всего 14,3 мес. от начала РХТ. В то же время Sercek A. et al. достигли общей медианы выживаемости

20 мес. после начала СХТ и продолжения ХИПА у пациентов с наступившей резистентностью доминантных метастазов КРР в печени [9, 13].

Мы исследовали группу пациентов, которым было отказано официально в продолжении СХТ из-за ее неэффективности (n=54) или высокой токсичности (n=6) в специализированных онкологических стационарах. Среднее время наступления резистентности составило 7 и 12,5 мес. от начала лечения в группе с синхронными и метакронными метастазами соответственно. Использование РХТ привело к возникновению частичного ответа или стабилизации опухолевого процесса у 64% больных. Прекращение РХТ из-за побочных эффектов или осложнений не потребовалось ни в одном случае. Достигнута СПЖ 23 мес., что в целом соответствует данным литературы [8, 12, 13, 15, 16].

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о перспективности применения рентгеноэндоваскулярных методов в лечении химиорезистентных метастазов в печени КРР, увеличивая выживаемость пациентов в среднем на один год от момента прекращения СХТ.

Результаты данного исследования требуют дальнейшего изучения. Объективно не определена степень химиорезистентности, возможности возобновления СХТ после некоторого перерыва, не известна СПЖ пациентов без специфического лечения. Улучшения результатов лечения следует ожидать в комбинации РХТ с методиками локальной деструкции метастазов, а также достижений онкофармакологии.

Авторы выражают благодарность врачам отделения Ангиографии Полехину Алексею Сергеевичу, Моисеенко Андрею Викторовичу и Коровиной Яне Вячеславовне за помощь в выполнении рентгеноэндоваскулярных процедур и ведении больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев В.А, Барсуков Ю.Ю., Николаев А.В. Колоректальный рак с синхронными отдаленными метастазами: обоснование циторедуктивных операций и перспектив—взгляд хирурга. // Онкологическая колопроктология.—2012.—Т. 4.—С. 15-20.
2. Горчаков С.В., Правосудов И.В., Васильев С.В. и др. Современные подходы к лечению больных колоректальным раком с метастазами в печень // Вестник СПбГУ.—Медицина.—2015.—№ 3.—С. 55-68.
3. Гранов А.М., Давыдов М.И.; ред.: Таразов П.Г., Гранов Д.А. Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии) // СПб., 2-е изд., доп.—2013.
4. Каприн А.Д.1, Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) // Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена.—М.—2017.—250 с.

5. Adenis A., de la Fouchardiere C., Paule B. et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program // *BMC Cancer*.—2016.—Vol. 16.—№ 7.—P. 412-420.
6. Arai Y., Aoyama T., Inaba Y. et al. Phase II study on hepatic arterial infusion chemotherapy using percutaneous catheter placement techniques for liver metastases from colorectal cancer (JFMC28 study) // *Asia Pac. J. Clin. Oncol.*—2015.—Vol. 11.—№ 1.—P. 41-48.
7. Bhutiani N., Martin R.C. Transarterial Therapy for Colorectal Liver Metastases // *Surg. Clin. North. Am.*—2016.—V. 96, N. 2.—P:369-391.
8. Bhutiani N., Akinwande O., Martin R. Efficacy and Toxicity of Hepatic Intra-Arterial Drug-Eluting (Irinotecan) Bead (DEBIRI) Therapy in Irinotecan-Refractory Unresectable Colorectal Liver Metastases // *World J. Surg.*—2016.—Vol. 40.—N.5.—P:1178-1190.
9. Cercek A., Boucher T., Gluskin J. et al. Response rates of hepatic arterial infusion pump therapy in patients with metastatic colorectal cancer liver metastases refractory to all standard chemotherapies // *J. Surg. Oncol.*—2016.—Vol. 114.—№ 6.—P. 655-663.
10. Fiorentini G., Aliberti C., Sarti D. et al. Locoregional therapy and systemic cetuximab to treat colorectal liver metastases // *World J. Gastrointest. Oncol.*—2015.—Vol. 15.—№ 6.—P. 47-54.
11. Gennari L., Doci R., Bozzetti F., Veronesi U. Proposal for a clinical classification of liver metastases // *Tumori*.—1982.—Vol. 68.—№ 5.—P. 443-449.
12. Goi T., Naruse T., Kimura Y. et al. Hepatic artery infusion therapy is effective for chemotherapy-resistant liver metastatic colorectal cancer // *World J. Surg. Oncol.*—2015.—Vol. 13.—№ 9.—P. 296.
13. Gruber-Rouh T., Naguib N., Eichler K. et al. Transarterial chemoembolization of unresectable systemic chemotherapy-refractory liver metastases from colorectal cancer: long-term results over a 10-year period // *Int. J. Cancer*.—2014.—Vol. 134.—№ 5.—P. 1225-1231.
14. van Hazel G., Pavlakis N., Goldstein D. et al. Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy // *J. Clin. Oncol.*—2009.—Vol. 7.—№ 25.—P. 4089-4095.
15. Massmann A., Rodt T., Marquardt S. et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for colorectal liver metastases—current status and critical review // *Langenbecks Arch. Surg.*—2015.—Vol.—№ 6.—P. 641-659.
16. Ychou M., Viret F., Kramar A. et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases // *Cancer Chemother. Pharmacol.*—2008.—Vol. 62.—№ 2.—P. 195-201.
17. Zervoudakis A., Boucher T., Kemeny N. Treatment Options in Colorectal Liver Metastases: Hepatic Arterial Infusion // *Visc. Med.*—2017.—Vol. 33.—№ 1.—P. 47-53.

*A.A. Polikarpov, P.G. Tarazov, T.I. Kagacheva,
D.A. Granov*

Regional chemotherapy in the treatment of unresectable colorectal cancer metastases to the liver, resistant for systemic chemotherapy

A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies
St. Petersburg

Aim. To determine the effectiveness of regional chemotherapy (RChT) in the treatment of patients with unresectable colorectal metastases to the liver, resistant to systemic chemotherapy (SChT).

Materials and methods. Between 2011 and 2017, we treated 60 patients with unresectable colorectal metastases to the liver, resistant to SChT from 2011 to 2017 y. All patients received previously 3-35 cycles of SChT which were ineffective in 54 and was discontinued in 6 patients because of grade III-IV toxicity. In all patients, antitumor drugs which were most effective in SChT were used for RChT. In the absence of effect on any schemes of SChT, monotherapy with the Mitomycinum C was done. Hepatic arterial infusion (HAI) was carried out for hypovascular metastases using 4-6 gr 5-fluorouracil, 15-20 mg mitomycinum C, 150-200 mg oxaliplatinum, 160-200 mg irinotecan. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for hypervascular metastases was performed by selective infusion of suspension of Lipiodol with chemotherapeutic drug: mitomycin C 10-20 mg or irinotecan 160-200 mg or doxorubicinum 50-80 mg and followed by arterial occlusion by gelfoam. Combination, TACE+HAI, was performed with difficult anatomical variants of hepatic artery.

Results. We performed 222 cycles of RChT (from 2 to 15, average 6 per patient). There were no complication and lethality. Time to progression after the onset of RChT was 12.4 months in both groups. The median survival from the start of the first cycle SChT was 22 mo in the group with synchronous metastases of colorectal cancer to the liver and 23 mon for metachronic group.

Conclusion. Our preliminary results showed prospect of using RChT in the treatment of patients with chemo-resistant colorectal metastases to the liver.

Key words: regional chemotherapy—metastases of colorectal cancer to the liver—resistant to systemic chemotherapy