

Артериальная химиоэмболизация микросферами с доксорубицином (DC BEAD™) в лечении больных гепатоцеллюлярным раком (предварительные результаты)

Б.И. Долгушин, Ю.И. Патютко, Э.Р. Вишке, И.А. Трофимов, В.А. Черкасов, А.В. Кукушкин, В.Ю. Косырев, О.Н. Сергеева

ГУ "Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (директор – академик. РАН и РАМН М.И. Давыдов) РАМН", Москва

В исследовании включены 7 пациентов с верифицированным нерезектабельным гепатоцеллюлярным раком. В 3 наблюдениях на фоне системной химиотерапии отмечено прогрессирование заболевания. Всем больным проведено лечение, заключающееся в селективной артериальной эмболизации опухоли микросферами с доксорубицином (DC Bead™). Повторные процедуры выполняли с интервалом 1,5–2,0 мес. Во всех наблюдениях по результатам исследования уровня α -фетопротейна и КТ отмечен объективный ответ на селективное лечебное воздействие (частичный или тотальный некроз опухоли по критериям European Association for the Study of the Liver). По завершении лечения 6 пациентов живы и находятся под наблюдением на протяжении 2–17 мес. В 1 наблюдений выявлено внепеченочное прогрессирование опухоли, приведшее к летальному исходу. Таким образом, селективная артериальная химиоэмболизация микросферами DC Bead™ позволяет расширить возможности оказания действенной помощи больным нерезектабельным гепатоцеллюлярным раком.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, химиоэмболизация, доксорубицин, DC Bead™.

Doxorubicine Containing Microsphere (DC BEAD™) Transarterial Chemoembolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma (Preliminary Results)

B.I. Dolgishin, Yu.I. Patutko, E.R. Virshke, I.A. Trofimov, V.A. Chercasov, A.V. Kukushkin, V.Yu. Kosarev, O.N. Sergeeva

N.N. Blokhin Russian Oncological Centre (Director – Academician of RASci and RAMSci M.I. Davidiv) RAMSci, Moscow

7 unresectable HCC patients are included into the research. Among them – three those previously failing on systemic chemotherapy. All patients underwent therapy including selective transarterial chemoembolization (TACE) procedures by means of microspheres loaded with doxorubicin (DC Bead™). The procedures were repeated with 1.5 to 2.0 months intervals. The results were assessed using contrast enhanced CT and α -fetoprotein level in all patients demonstrated objective response consisting with total or partial tumor necrosis according European Association for the Study of the Liver criteria. 6 patients are alive from 2 to 17 months after TACE. 1 patient died due to extrahepatic tumor progression. TACE using DEBs appears to extend possibilities of effective management of nonresectable HCC patients.

Key words: hepatocellular carcinoma, transarterial chemoembolisation, DC Bead™.

Долгушин Б.И. – член-корр. РАМН, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва. Патютко Ю.И. – профессор, зав. хирургическим отделением опухолей печени и поджелудочной железы. Вишке Э.Р. – ст. н. с. отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения. Трофимов И.А. – врач-рентгенохирург того же отделения. Черкасов В.А. – ст. н. с. того же отделения. Кукушкин А.В. – ст. н. с. того же отделения. Косырев В.Ю. – вед. н. с. того же отделения. Сергеева О.Н. – ст. н. с. того же отделения.

Переписка: Трофимов Игорь Александрович – тел. 8-903-129-76-72, факс 324-44-96, e-mail: igor.trofimov@gmail.com.

● Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) находится на 7-м месте по частоте среди опухолей человека и на 3-м — по уровню смертности от опухолей среди онкологических больных. Ежегодно в мире от ГЦР погибают 1,25 млн человек. Наиболее часто заболевание выявляют у жителей Африки и Азии, однако заболеваемость нарастает и в странах Европы, что, вероятно, связано с распространенностью вирусного гепатита В и С. Риск заболевания возрастает после 40 лет. Мужчины заболевают в 4–6 раз чаще женщин [1].

Цирроз различной этиологии рассматривают как предраковое состояние печени. При циррозе с высокой пролиферативной активностью увеличивается риск развития опухоли. В большинстве наблюдений ГЦР, ассоциированного с вирусом, инфекционный гепатит сопровождался циррозом печени. Узловая гиперплазия печени на фоне ее цирроза нередко прогрессирует в рак. Риск развития первичного ГЦР в 4 раза больше среди больных алкоголизмом, особенно пожилого возраста, страдающих сопутствующим циррозом печени.

Выделяют 3 формы ГЦР: экспансивную, или нодулярную (узловую), инфильтративную, или массивную, мультифокальную, или диффузную. У больных ГЦР длительное время наблюдают изолированное внутрипеченочное распространение опухоли в виде внутриорганных метастазирования (чаще гематогенным путем). На поздних стадиях ГЦР может происходить внепеченочное метастазирование, чаще, в легкие и кости. Поражение брюшины метастазами ГЦР сопровождается геморрагическим асцитом, который может быть признаком терминальной стадии заболевания.

Перед выбором лечебной тактики необходимо уточнить особенности и локализацию опухоли печени, внепеченочной распространенности заболевания. В диагностике, с учетом характерной ГЦР высокой васкуляризации, методом выбора является КТ с внутривенным болюсным контрастным усилением в сочетании с ангиографией.

Стандартным методом лечения больных ГЦР является хирургическое вмешательство (резекция печени, трансплантация печени). Однако только 25–30% больных являются операбельными по распространенности опухоли, а также вследствие цирроза печени, обычно сопутствующего ГЦР. Резектабельность у больных ГЦР, по данным разных исследователей [2, 3], составляет 3–30%. Прогностически более благоприятной является солитарная опухоль, не превышающая 5 см. При мультифокальном поражении печени ГЦР высока частота рецидива после хирургического лечения при низкой выживаемости больных. Сопутствующий цирроз печени обуслови-

вает более высокую операционную летальность и большую частоту операционных осложнений. Результаты трансплантации печени обычно неудовлетворительные, поскольку операции сопровождаются высокой операционной летальностью. После успешной трансплантации рано развивается рецидив и внепеченочное метастазирование на фоне проводимой в послеоперационном периоде иммуносупрессивной терапии. Применение системной химиотерапии при ГЦР позволяет получить объективный ответ не более чем в 15–20% наблюдений, при этом лечение не оказывает существенного влияния на выживаемость [4]. К лучевой терапии клетки ГЦР нечувствительны.

● Материал и методы исследования

Проведено одноцентровое проспективное исследование для определения эффективности лекарственного воздействия на ГЦР селективной артериальной химиоэмболизации микросферами, переносящими доксорубицин (DC Bead™). Оценивали безопасность (переносимость процедуры), эффективность, частоту ответа опухоли на химиоэмболизацию, длительность ремиссии, влияние на продолжительность жизни. Параметры включения в исследование: верифицированный ГЦР, изолированное поражение печени, класс А–В по Child-Pugh, поражение менее 50% паренхимы. Критериями исключения из исследования считали внепеченочное распространение опухоли, класс С по Child-Pugh, тромбоз основного ствола воротной вены, поражение более 50% паренхимы печени, противопоказания к введению доксорубицина — фракция выброса менее 40%.

Технически сначала выполняли диагностическую ангиографию. Питающие опухоль ветви печеночной артерии катетеризировали селективно настолько, насколько это было возможно. Для химиоэмболизации использовали микросферы с адсорбированным на них доксорубицином DC Bead™ (Biocompatibles UK Ltd) размером 100–300, 300–500 или 500–700 мкм. По окончании осуществляли контрольную ангиографию. Контрольное обследование проводили через 1 мес после каждой химиоэмболизации. При этом осуществляли клинический осмотр, КТ с внутривенным болюсным контрастным усилением, изучали общий и биохимический анализ крови, уровень α -фетопротеина (АФП) в крови. Эффективность химиоэмболизации оценивали по следующим критериям: полнота некроза (отсутствие васкуляризации опухолевых узлов при контрольной ангиографии и КТ), уменьшение размеров опухолевых узлов, снижение повышенного уровня АФП, отсутствие прогрессирования — продолженного роста опухоли, подвергнутой воздействию, появления но-

вых опухолей в печени, очагов внепеченочного метастазирования. Повторную химиоэмболизацию выполняли через 1,5–2,0 мес.

У 7 пациентов произведено в общей сложности 13 процедур артериальной химиоэмболизации печени, у каждого – от одной до четырех. Возраст больных варьировал от 17 до 71 года (средний возраст – 43 года). У 5 из 7 пациентов по данным КТ и ангиографии диагностировано множественное поражение печени. Уровень АФП был в пределах нормы у 1 пациента (менее 5 нг/мл), у остальных 6 больных АФП был повышен до начала лечения. Средний размер наибольшей опухоли до лечения составлял 7,96 см (4,0–16,2 см). В 11 процедурах использовано по 1 флакону DC Bead™ (75 мг доксорубина, адсорбированного на 2 мл микросфер), еще в двух – 2 флакона DC Bead™ (150 мг доксорубина, адсорбированного на 4 мл микросфер).

● Результаты и их обсуждение

Предварительные результаты проведенного лечения представлены в табл. У 1 пациента (Child-Pugh класс В, 9 баллов, размер наибольшей опухоли – 16,2 см) через 6 мес после начала лечения начала развиваться желтуха смешанного генеза (паренхиматозная и механическая). При контрольном обследовании выявлено внепеченочное прогрессирование опухоли – метастатическое поражение брюшины, геморрагический асцит.

У 3 из 7 больных лечение завершено, тотальный некроз опухоли подтвержден результатами контрольной артериографии и КТ. У 3 больных лечение не завершено и будет продолжено, достигнут частичный ответ – согласно контрольной артериографии и КТ некроз опухолевой ткани достиг 50–75%. У 6 пациентов с исходно повышенным уровнем АФП в результате проведенной селективной артериальной химиоэмболизации уровень опухолевого маркера снизился.

Пациенту, 29 лет, в 2005 г. выполнена правосторонняя гемигепатэктомия по поводу ГЦР, массивного поражения правой доли печени

(табл.). В 2007 г. при КТ выявлено 3 метастаза в IVa сегменте печени. Через месяц после химиоэмболизации метастазы не накапливали контрастный препарат, в них определялись пузырьки газа. При ангиографии кровоснабжение в опухолевых узлах отсутствовало (рис. 1). Уровень АФП снизился с 10,00 до 2,56 МЕ/мл.

При обследовании пациентки, 68 лет, в правой доле печени выявлена опухоль размером 4,5 см с перифокальными сателлитами. Диагностирована дилатационная кардиомиопатия, больная признана неоперабельной. В результате проведенного лечения при контрольном обследовании отмечено отсутствие кровоснабжения патологического участка (рис. 2). Уровень АФП за 2,5 мес уменьшился с 1750 до 14 МЕ/мл.

У пациентки, 21 год, диагностировано тотальное поражение левой доли печени с распространением опухоли на правую долю. Выполнено 4 процедуры химиоэмболизации (5 флаконов DC Bead™). Объем опухоли существенно уменьшился, большая ее часть была представлена некротическими массами (рис. 3).

Признанным паллиативным методом лечения у больных нерезектабельным ГЦР до настоящего времени считали масляную химиоэмболизацию (МХЭ) печени [5–8]. По данным рандомизированных исследований МХЭ увеличивает продолжительность жизни неоперабельных больных по сравнению с пациентами, получавшими системную или симптоматическую терапию. При МХЭ отмечали уменьшение токсичности по сравнению с системной химиотерапией. Признанного всеми стандартного метода МХЭ не существует. Смесь для химиоэмболизации (химиопрепарат, липидол и водорастворимый контрастный препарат) вводят в собственную печеночную, доле-вые печеночные артерии либо питающие опухоль артерии. На завершающем этапе можно выполнить временную механическую эмболизацию артерий. Использовали различные химиопрепараты и их комбинации, наиболее часто – доксорубин. Ожидаемым результатом МХЭ было замедление кровотока в опухоли, что обес-

Таблица. Предварительные результаты исследования.

| №№ п/п | Возраст, лет | Класс по Child-Pugh | Кол-во процедур | Фаза лечения | АФП до лечения, МЕ/мл | АФП после лечения, МЕ/мл | Размер опухоли (max), см | Кол-во опухолей, абс. | Период наблюдения, мес | Некроз опухоли |
|--------|--------------|---------------------|-----------------|--------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|----------------|
| 1. | 29 | A | 1 (1) | Окончено | 10 | 2.56 | 4 | 3 | 17 | Тотальный |
| 2. | 68 | B | 1 (1) | Окончено | 1750 | 14 | 4,5 | 4 | 14 | Тотальный |
| 3. | 21 | A | 4 (5) | Не окончено | 2,1 | - | 12 | 1 | 12 | Частичный |
| 4. | 17 | A | 2 (2) | Не окончено | 19776 | 2700 | 5,6 | 15 | 11 | Частичный |
| 5. | 65 | B | 3 (3) | Окончено | 1975 | 20 | 16,2 | 5 | 10 | Частичный |
| 6. | 36 | A | 2 (2) | Не окончено | 243 | 60 | 5,4 | 16 | 6 | Частичный |
| 7. | 71 | B | 1 (1) | Окончено | 32 | 8 | 8 | 1 | 2 | Тотальный |

Примечание: в скобках – общее количество использованных флаконов DC Bead™ (доксорубин 75 мг).

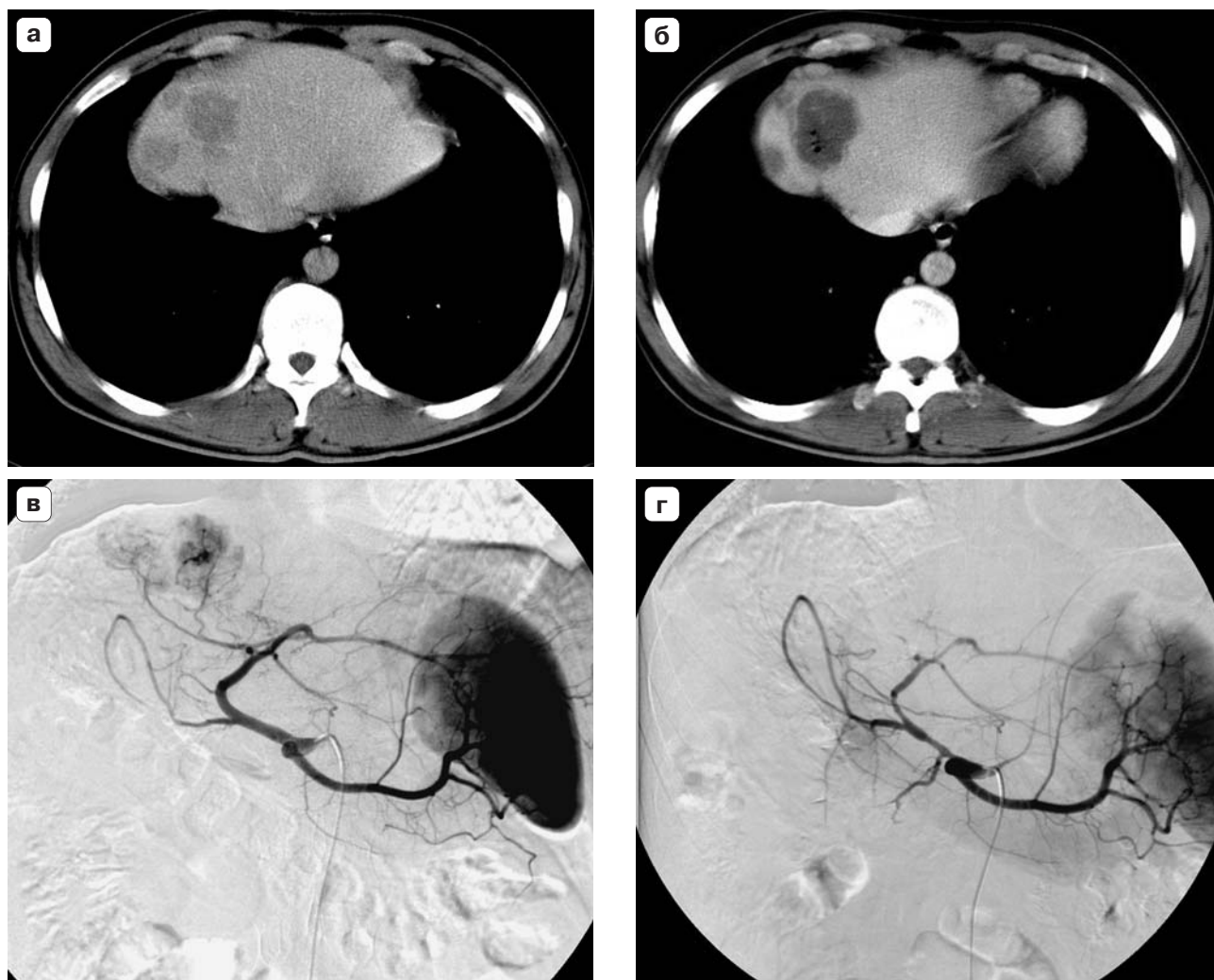


Рис. 1. Компьютерная томограмма (а, б) и ангиограмма (в, г) больного ГЦР. а – до химиоэмболизации, б) через 1 мес после химиоэмболизации, в – до химиоэмболизации, г – после химиоэмболизации.

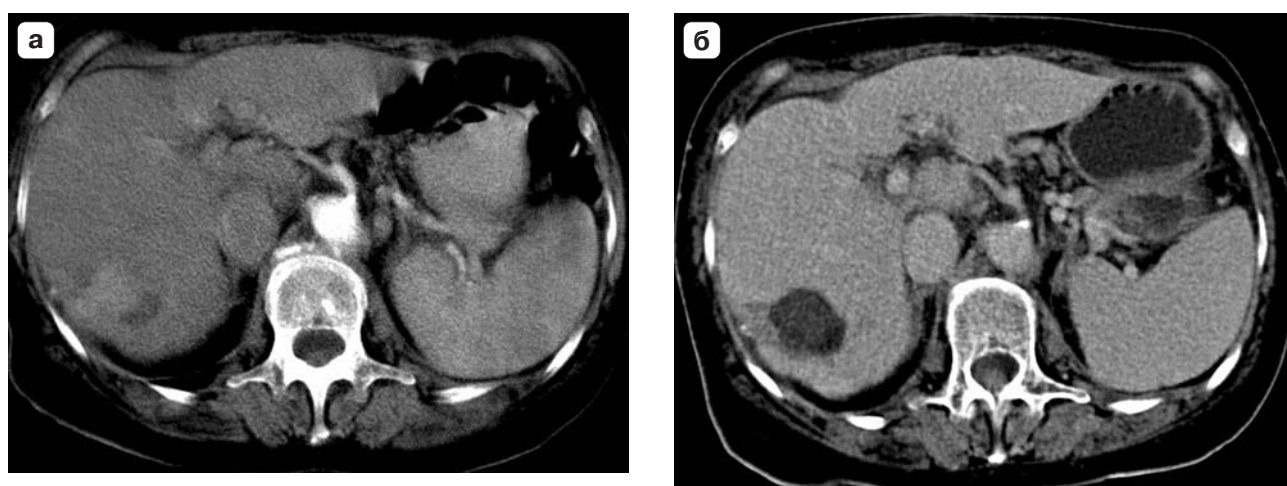


Рис. 2. Компьютерная томограмма больного ГЦР. а – до химиоэмболизации, б – после химиоэмболизации.

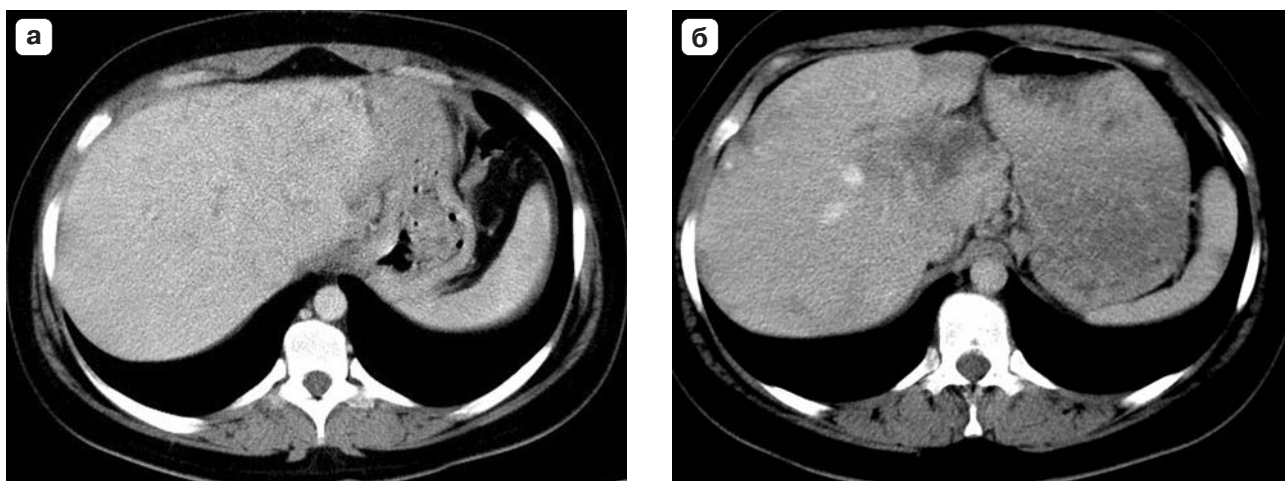


Рис. 3. Компьютерная томограмма больного ГЦР. а – до химиоэмболизации, б – после 4 процедур химиоэмболизации.

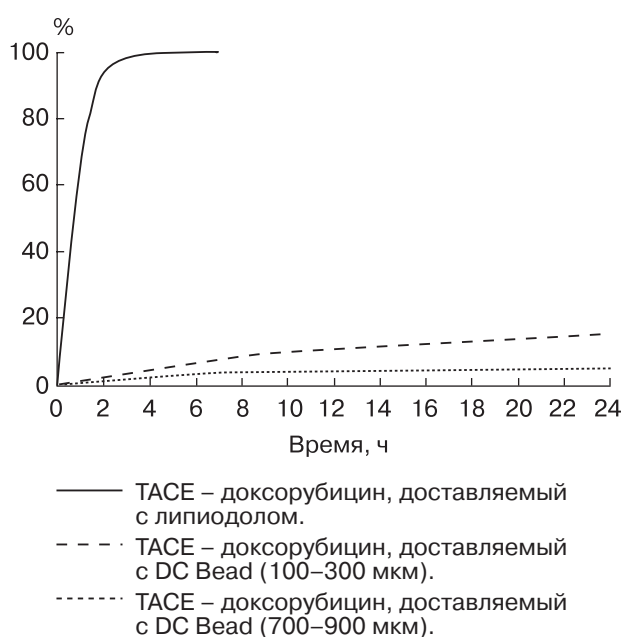


Рис. 4. Диаграмма. Интенсивность высвобождения доксорубицина, адсорбированного на липиодоле (синий), на DC Bead™ 100–300 мкм (желтый) и на DC Bead™ 700–900 мкм (зеленый) *in vitro* [9].

печивало бы увеличение экспозиции в ней химиопрепарата.

Предполагаемая цель МХЭ – обеспечение высокой концентрации химиопрепарата в опухолевой ткани и исключение возможности создания высокой концентрации препарата в системном кровотоке. Однако при фармакохимических исследованиях отмечено, что химиопрепараты, в том числе доксорубицин, остаются в опухоли в виде смеси непродолжительное время, пик концентрации их в системном кровотоке регистрируют уже через 4 ч. Таким образом, МХЭ позволяет обеспечить непродолжительное воздействие высоких концентраций химиопрепарата на опухолевую ткань, при этом не обеспечивает полного исключения или существенного уменьшения их системного токсическо-

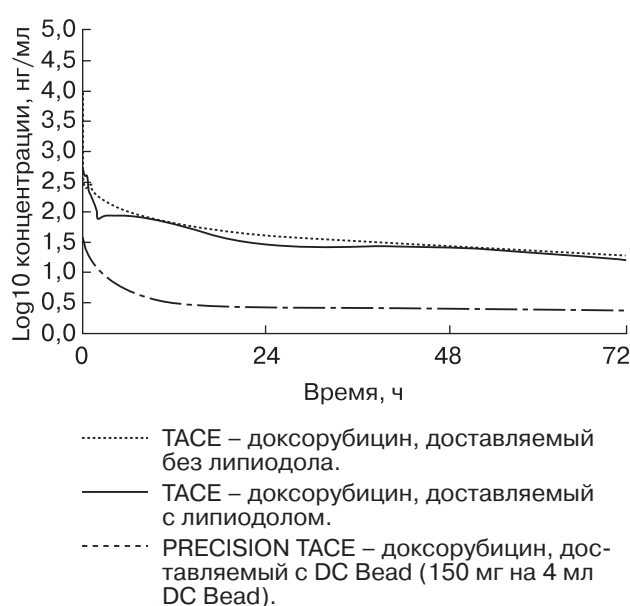


Рис. 5. Диаграмма. Фармакокинетическая оценка системного действия доксорубицина без липиодола (синий), с липиодолом (голубой) и адсорбированного на DC Bead™ (150 мг препарата на 4 мл микросфер) [9].

го влияния. По данным проведенных клинических исследований результаты резекции и трансплантации печени, селективной МХЭ печени оказались примерно одинаковыми.

В настоящее время предложен новый способ химиоэмболизации – введение в питающие опухолевую ткань артерии микросфер, переносящих химиопрепарат (класс препаратов – Drug eluting beads (DEB)), имеющий ряд преимуществ. Воздействие, оказываемое на опухолевую ткань, селективное. Время элиминации химиопрепарата (доксорубицин) с поверхности микросфер DC Bead™ составляет от 7 до 60 дней и зависит от размера микросфер (рис. 4). Токсичность практически отсутствует. Концентрация химиопрепарата в системном кровотоке значительно ниже терапевтической, применяемой при

системной химиотерапии, что позволяет вводить одномоментно большие дозы доксорубина (до 150 мг) (рис. 5). Опухолевая ткань подвергается ишемии за счет перекрытия кровотока микросферами из поливинилалкоголя, при этом степень ишемии можно регулировать размером микросфер.

При анализе результатов лечения 27 пациентов доксорубином, адсорбированным на микросферах у 27 больных ГЦР и сопутствующим циррозом печени, полный или частичный ответ получен в 75% наблюдений. Одно- и двухлетняя выживаемость составила 92,5 и 88,9% соответственно [11].

У 62 больных ГЦР и циррозом печени, которым была выполнена химиоэмболизация печени микросферами с доксорубином с интервалом 2 мес, отмечен выраженный некроз опухоли уже после первой эмболизации. После трех процедур химиоэмболизации объем некроза опухолей составил 77,4–83,9% от исходного. Среднее значение АФП в крови больных значительно уменьшилось после первой процедуры (с 1123 до 42 МЕ/мл), после 2–3 процедур уровень АФП оставался стабильно низким [12].

● Заключение

Полученные предварительные результаты весьма обнадеживают. У всех больных нерезектабельным ГЦР после проведения селективной артериальной химиоэмболизации сосудов печени микросферами с адсорбированным доксорубином DC Bead™ отмечен положительный эффект, подтвержденный данными, полученными при выполнении КТ и ангиографии, а также изменением уровня АФП в крови. Эффективность лечения обусловлена длительной экспозицией высокой концентрации химиопрепарата на фоне ишемии ткани в массиве опухоли. Больные переносят процедуру удовлетворительно, при этом системный токсический эффект выражен слабо. Влияние обсуждаемого способа лечения на продолжительность жизни больных, страдающих нерезектабельным ГЦР, требует дальнейшего изучения.

● Список литературы

1. Jemal A., Murray T., Ward E. et al. Cancer Statistics 2005 // CA Cancer J. Clin. 2005. V. 55. P. 10–30.
2. Holt D.R., Thiel D.V., Edelstein J.J. Hepatic resections // Arch. Surg. 2000. V. 135. P. 1353–1358.
3. Tsuzuki T., Sugioka A., Ueda M. et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma // Surg. 1990. V. 107. P. 511–520.
4. Бредер В.В. Лекарственное лечение первичного рака печени // Матер. VII Рос. онкол. конф. М., 2003. С. 165–168.
5. Llovet J.M., Real M.I., Montana X. et al. Barcelona Liver Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial // Lancet. 2002. V. 359. P. 1734–1739.
6. Lo C.M., Ngan H., Tso W.K. et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma // Hepatology. 2002. V. 35. P. 1164–71.
7. Llovet J.M., Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival // Hepatology. 2003. V. 37. P. 429–42.
8. Gamma C., Schepis F., Orlando A. et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials // Radiology. 2002. V. 224. P. 47–54.
9. Lewis L., Victoria Gonzalez M., Andrew W. Lloyd et al. DC Bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization // J. Vasc. Interv. Radiol. 2006. V. 17. P. 335–342.
10. Poon R. Treatment of asian patients with hepatocellular carcinoma using doxorubicin eluting bead embolisation (Precision Asia [Hong Kong] study) // Presentation. CIRSE, 2004.
11. Varela M., Real M.I., Burrel M. et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics // Hepatology. 2007. V. 46 (3). P. 474–81.
12. Malagari K., Chatzimichael K., Alexopoulou E. et al. Transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: results of an open-label study of 62 patients // Cardiovasc. Intervent. Radiol. 2008. V. 31. P. 269–280.