

УДК 616.35-006.6-033.2:616.36-006+615.28-032.13

ПОЛИЩУК Л.О., СКИПЕНКО О.Г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» РАМН, г. Москва, Россия

АРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ: ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ

Резюме. Колоректальный рак по-прежнему занимает лидирующие позиции в показателях онкологической заболеваемости и смертности в большинстве стран мира. Основной показатель фатальной прогрессии этого заболевания — активный рост гематогенных метастазов. Печень — первый орган на пути распространения опухолевых клеток и самая частая локализация синхронных и метасинхронных вторичных поражений. Уникальные анатомические особенности кровоснабжения опухоли позволили исследователям модифицировать стандартные способы доставки цитостатиков, заменив системное введение интраартериальной внутривенной инфузией. Основное преимущество этой техники — возможность регионарного подведения препарата непосредственно к опухолевым депозитам в печени, что теоретически должно повысить эффективность проводимой химиотерапии при сравнительно низких показателях системной токсичности. Однако онкологические показатели эффективности интраартериальных инфузий остаются противоречивыми. В нашем обзоре мы рассмотрели технические аспекты и специфические осложнения, связанные с регионарной химиотерапией, а также отдаленные результаты, в том числе в сравнении с традиционными схемами цитостатической терапии.

Колоректальный рак продолжает занимать лидирующие позиции в показателях заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей. Печень — первый орган на пути метастазирования опухоли. Частота его поражения достигает 70 %. Именно этим обусловлен повышенный интерес онкологов к местным способам воздействия на опухоль, к которым относится региональная интраартериальная химиотерапия. В основе методики — анатомические и физиологические особенности печени. Печень получает на 2/3 венозное и 1/3 артериальное кровоснабжение из двух источников: собственной печеночной артерии, отходящей от чревного ствола; и воротной вены, которая образуется слиянием верхней брыжеечной и селезеночной вен. Эпителий желчных протоков получает преимущественно артериальное кровоснабжение, гепатоциты — венозное. Опухолевые депозиты более 1–2 мм в диаметре зависят от артериального притока [1, 2]. На разнице в кровоснабжении новообразований и паренхимы печени и основана методика интраартериальной химиотерапии.

Для того, чтобы препарат попал в артериальную систему, требуется подведение катетера к печеночной артерии. Есть несколько техник, позволяющих это сделать: 1) через лапаротомный доступ, например, после резекции печени (для адьювантной терапии) или первым этапом лечения множественных поражений; 2) установка катетера через бедренную

или подключичную артерии методами рентгенохирургии.

Исторически «открытый» метод был единственным, так как малоинвазивные вмешательства только начинали свое развитие. В настоящее время он чаще всего применим в тех ситуациях, когда после резекции печени запланирована адьювантная химиотерапия, комбинированная с интраартериальным введением цитостатиков. Имплантация системы «катетер — порт» под радиологическим контролем — более безопасный и простой метод. Чаще всего доступ осуществляется через подмышечную артерию. Выбор в его пользу связан с тем, что анатомически чревной ствол отходит от аорты в нисходящем направлении. Следовательно, при бедренном доступе проводник нужно будет заводить под острым углом, что технически намного сложнее. С другой стороны, аксиллярный доступ связан с высокой частотой осложнений: 3–8 % — аневризмы в месте пункции [3] и 0,5–4,7 % острых нарушений мозгового кровообращения [4, 5]. Все эти негативные факторы привели к модификации доступа к подмышечной артерии: через одну из ее периферических ветвей — *a. thoracoacromialis*. Несмотря на это, риск тромбозов по-прежнему оставался высоким. По этой причине

© Полищук Л.О., Скипенко О.Г., 2013

© «Украинский журнал хирургии», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

технически более сложный бедренный доступ имеет преимущество [4]. В последние годы разработки в области эндоваскулярных технологий позволили достичь 92–100% успешности установки систем через бедренную артерию, все больше исследователей выбирают эту методику [6].

Перед имплантацией катетера в систему *a. hepatica* необходимо помнить, что введение цитостатика долж-

но осуществляться только в одном направлении — в печень. Предварительная ангиография необходима для установки варианта кровоснабжения органа. Интерес представляют дополнительные коллатерали и перемещенные долевые артерии. Их наличие исключает адекватную перфузию всего органа цитостатиком и снижает эффективность химиотерапии. Кроме того, для исключения внепеченочной токсичности необходимо

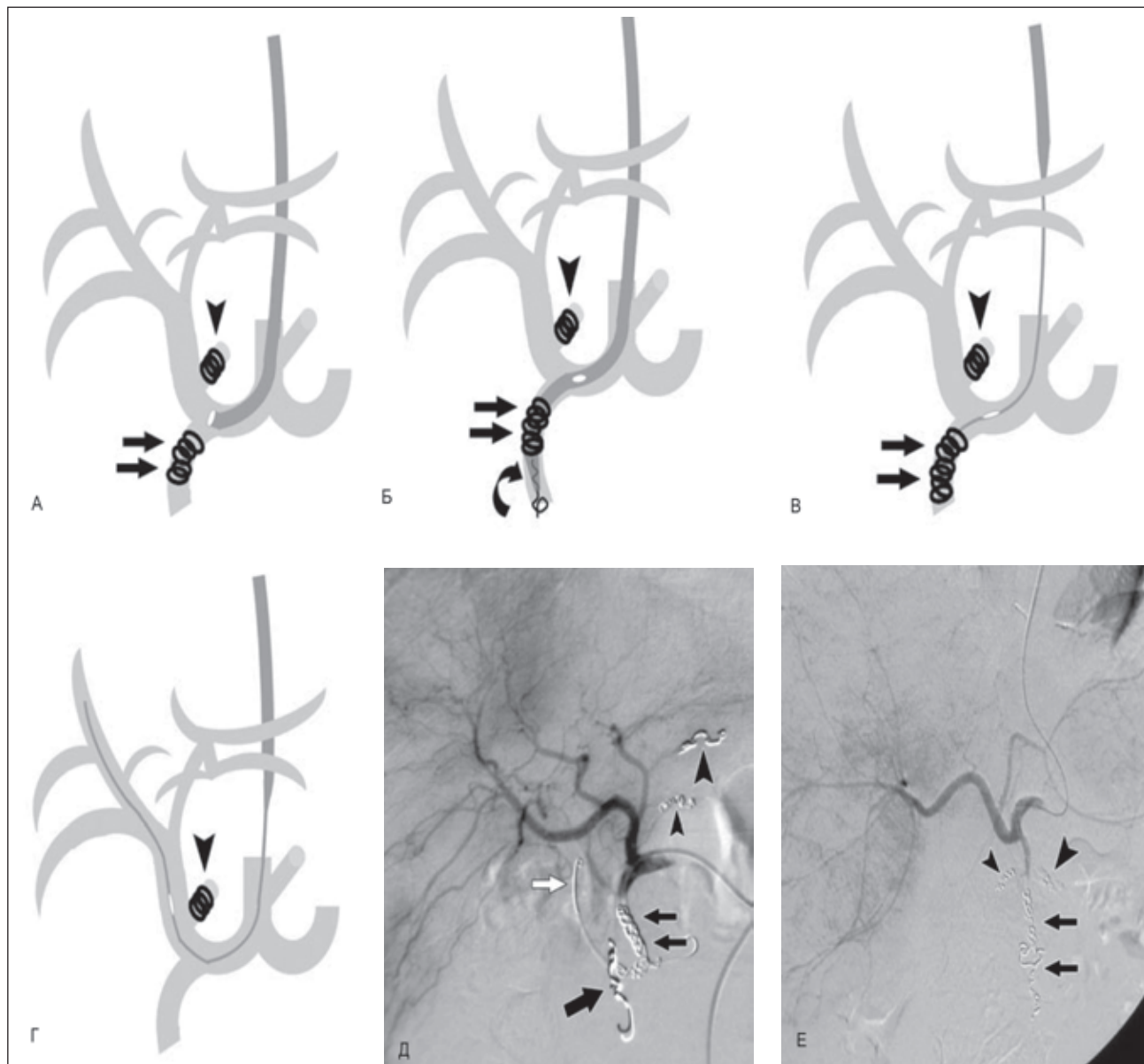


Рисунок 1. Четыре типа установки артериального катетера: А — традиционный метод (схема): ГДА и правая желудочная артерии эмболизированы спиралями (длинная и короткая стрелки соответственно); Б и Д — метод с фиксацией конца катетера (catheter tip method), схема и рентгенограмма: конец катетера фиксируется по внешнему диаметру микроспиралью (длинная стрелка) и дополнительной спиралью внутрипросветно (изогнутая стрелка). ПЖА эмболизирована стандартно (короткая стрелка); В и Е — модифицированный метод с фиксацией конца катетера, схема и рентгенограмма: тонкий (2,7 Fr) 20-сантиметровый конечный участок имплантируется и фиксируется стандартно, но без внутрипросветного введения спирали (дистальный участок эмболизировается естественным образом — тромбируется); Г — «глубокая» установка узкого дистального участка катетера в ППА без фиксации. Рисунки и рентгенограммы Н. Seki с соавт. [8]

перекрыть все мелкие веточки, расположенные ниже установленного катетера и участвующие в кровоснабжении желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы. В клинической практике подавляющее большинство методик основано на установке катетера в *a. gastroduodenalis* или *a. hepatica dexter*. Перемещенная (как правило, левая) или добавочные артериальные веточки эмболизируются так, чтобы остался один сосуд, через который будет осуществляться химиотерапия.

При установке катетера в целевую артерию встает вопрос: «Как его закрепить?» Свободное положение может привести к миграции трубки (рис. 1А). Одно из решений — провести катетер глубоко в желудочно-двенадцатиперстную артерию или в правую печеночную выше бифуркации так, чтобы боковое отверстие находилось на уровне бифуркации. Вокруг дистального конца вводится эмболизирующий агент, например спираль или цианоакрилатный клей (n-бутил цианоакрилат), который позволяет одновременно фиксировать катетер и окклюзировать просвет гастродуоденальной артерии (так называемая *tip*-методика, рис. 1Б и 1Д). В период с 1995 по 2000 год для этой процедуры использовали катетеры диаметром 5 Fr с боковым отверстием. С 2001 стали доступны для практического использования модифицированные катетеры с дистальным уменьшением диаметра с 5 Fr (проксимальный участок 70 см длиной) до 2,7 Fr (дистальные 20 см), рис. 1В, Г и Е.

Внешний доступ к катетеру осуществляется через специальный порт, имплантированный под кожу живота (в подвздошной области) или груди (в подключичной области). Инфузомат или портативный инфузор с цитостатиком находятся снаружи. Для обеспечения пролонгированных инфузий флоксуридина система «порт — катетер» не достаточна. Кроме того, частый внешний доступ и непостоянное использование (болюсные или непродолжительные инфузии) увеличивали риск тромбозов и инфекционных осложнений [7]. В 1970-х годах был разработан автономный подкожно имплантируемый порт-насос, позволивший осуществлять пролонгированное введение лекарств без частых внешних инъекций. В последние годы наибольшее распространение получили изделия Medtronic и Codman: Arrow 3000-16, 3000-30 и 3000-50 (Codman 3000, Johnson & Johnson, Raynham, MN) и Medtronic IsoMed Constant Flow Pump и Medtronic SynchroMed EL (Medtronic Minneapolis, MI) [9].

Скорость инфузии может меняться от воздействия внешних факторов: температуры тела, вязкости вводимых растворов, положения пациента относительно уровня моря и артериального давления.

Повышенное внимание к технической стороне интраартериальной химиотерапии не случайно. От продолжительности функционирования имплантируемых систем зависит количество курсов и эффективность химиотерапии. По данным различных авторов, частота отмены внутриартериального введения цитостатиков по причине осложнений или дисфункции катетера со-

ставляет в среднем 30 % (от 2,8 до 60 %) [10]. В общей структуре катетерзависимых проблем интраартериальной техники дислокации занимают вторую строчку с 5% встречаемостью. На первой позиции находятся тромбоз трубки или артерии — в среднем 14 %. Раневые инфекции, гематомы, псевдоаневризмы, абсцессы и сепсис являются редкими последствиями использования интраартериальных систем, но их частота может варьировать в зависимости от опыта хирурга и протокола исследования (рандомизированные, нерандомизированные, ретроградные анализы, описание клинических наблюдений) [11].

Причиной отмены артериальной химиотерапии может быть не только дисфункция системы «порт — катетер». Любой цитостатик крайне токсичен, что обуславливает количество побочных осложнений. Если проанализировать накопленный опыт артериальной химиотерапии с точки зрения токсичности, то можно получить следующий результат (модифицировано из K. Barnett, 2001 [11]):

1. Методобусловленная летальность — 1 %.
2. Системная токсичность:
 - подавление продукции костного мозга (лейкопении, тромбоцитопении и т.д.) — 9 %;
 - гастроинтестинальные осложнения (гастриты, стоматиты, мукозиты, желудочно-кишечные кровотечения) — 19 %;
 - абдоминальные боли — 3 %.
3. Региональная токсичность:
 - химический гепатит — 22 %;
 - билиарная токсичность и склерозирующий холангит — 9 %.

В основе подавляющего большинства схем интраартериальной химиотерапии лежат два препарата: флоксуридин и 5-фторурацил. На их долю приходится 90 % всех протоколов. Следовательно, региональная токсичность этих соединений представляет наибольший интерес (табл. 1). Гастроинтестинальная токсичность в первую очередь обусловлена попаданием препарата в соседние органы через дополнительные артериальные веточки, которые не были диагностированы ангиографически в ходе установки катетера. Если пациент предъявляет жалобы на боли в животе, мелену, можно предложить повторную ангиографию для выявления дополнительных коллатералей и последующей их эмболизации. Такая тактика дает возможность возобновить лечение более чем у половины больных [10]. В ранних работах указывалось на частые холециститы при введении FUDR (N. Kemeny — 33 % [12]), что привело к добавлению к хирургическому протоколу установки системы «порт — катетер» плановой холецистэктомии [13].

Протоки получают артериальное кровоснабжение, поэтому билиарная токсичность региональной химиотерапии вполне предсказуема. Трудно объяснить различия между билиарной токсичностью 5-фторурацила и флоксуридина. Если внимательно изучить осложнения артериальной терапии, гепатиты и склерозирующие холангиты будут в несколько раз чаще сопут-

ствовать инфузиям FUDR. По данным литературы, встречаемость осложнения при лечении флоксуридином от 0,9 до 26 %. Факторы риска для развития склерозирующего холангита — доза вводимого препарата и предшествующее хирургическое лечение (гемигепатэктомии) [14]. Для профилактики этого осложнения некоторые исследователи рекомендуют введение гормонов (дексаметазона) во время химиотерапии и сочетание FUDR с лейковорином. К сожалению, значительных клинических успехов в этом направлении достигнуто не было.

Высокая частота региональных осложнений и низкая системная токсичность FUDR по сравнению с другими препаратами объясняются его способностью на 95 % утилизироваться при первом прохождении через печень. При этом его концентрация в общем кровотоке в 100–300 раз меньше, чем в органе. Со дня своего открытия в середине 80-х годов XX века (США) он является единственным соединением с такими характеристиками, что делает его препаратом выбора для интраартериальной химиотерапии. В связи с недоступностью FUDR в большинстве европейских стран и России онкологи вынуждены искать альтернативные варианты (табл. 2).

Очень мало информации о региональной токсичности митомицина, цисплатина или оксалиплатина потому, что она часто маскируется системной. В исследовании французских коллег указывается, с одной стороны, на высокий процент нейтропений и абдоминального болевого синдрома на фоне интраартериального введения оксалиплатина, и на полное отсутствие билиарных осложнений — с другой [15]. Опыт регионального введения других лекарств не велик и не поддается анализу.

Онкологическая целесообразность. Основным интерес онкологов — общая, безрецидивная выживаемость и выживаемость без прогрессии. Последние два десятилетия изменилось отношение к пациентам с множественным опухолевым поражением печени. Это связано с приходом в практику новых хирургических методов, что

Таблица 1. Спектр преимущественной региональной токсичности флоксуридина (FUDR) и 5-фторурацила (5-ФУ) [11] (%)

Токсичность	5-ФУ (n = 281)	FUDR (n = 637)
Гастроинтестинальная	33	29
Химический гепатит	5	31
Желудочно-кишечные кровотечения	3	9
Абдоминальная боль	6	2
Стоматит	3	< 1
Гастрит	–	7
Склерозирующий холангит	–	12
Билиарная токсичность	–	14
Летальность	1	2

расширило показания к оперативному и потенциально радикальному лечению. Исходя из этого модифицировались подходы химиотерапевтов: множественные или объемные поражения стали рассматриваться через призму возможной резекции печени. Современные комбинированные режимы системной химиотерапии достигли 60 % локального ответа опухоли. До 20 % изначально неоперабельных пациентов могут перевестись в хирургическую группу после неoadьювантного лечения. С момента введения в практику внутриаартериальных схем целью большинства публикаций стало их сравнение с системным введением цитостатиков. Начало метода было положено в рамках лечения неоперабельных пациентов с множественным или массивным опухолевым поражением печени. В 1964 г. группа исследователей из клиники Франка Лаи, Бостон (Lahey Clinic Foundation, Boston. Department of Cancer Research) во главе с Робертом Салливаном опубликовали свой опыт продолжительной интраартериальной химиотерапии флоксуридином. Хороший опухолевый ответ был диагностирован у 13 из 16 больных, получивших по меньшей мере 1 курс лечения [16]. В последующие годы были опубликованы еще несколько работ, в которых положительные результаты терапии FUDR ± митомицин С варьировали от 29 до 83 %, а медиана продолжительности жизни — от 7 до 16 мес. [17]. Однако технически более простая и доступная схема de Gramont продемонстрировала схожую онкологическую эффективность: 76 % — ответ опухоли и 18 мес. — медиана выживаемости на фоне относительно низкой системной токсичности [18]. Дополнительный толчок к изучению системной химиотерапии дало введение в практику онкологов новых и эффективных цитостатиков — иринотекана и оксалиплатина; и схем на их основе (FOLFOX, FOLFIRI, IROX и пр.) [19]. На этом фоне научно-исследовательские протоколы по интраартериальной терапии были сравнительно редки. Метаанализ, опубликованный в 2009 г. Кохрановской лабораторией (Cochrane Colorectal Cancer Group. Mocellin S, Pasquali S, Nitti D), объединил 10 рандомизированных контролируемых исследований и более 120 пациентов [20].

Результатом стали два вывода: 1) местное введение цитостатика улучшает ответ опухоли на химиотерапию,

Таблица 2. Характеристики химиопрепаратов при артериальном введении

Наименование препарата	Период полураспада	Отношение концентраций в печени и системном кровотоке
Флоксуридин	< 10 мин	100–300
5-фторурацил	10 мин	5–10
Митомицин С	≤ 10 мин	6–8
Цисплатин	29–45 мин	4–7
Оксалиплатин	15–19 ч	4–5
Доксорубицин	20–48 ч	2

вызывая частичный или полный регресс опухоли у 43 % (при системном — 18 %, RR = 2,26; 95% CI 1,80–2,84; $P < 0,00001$); 2) региональная химиотерапия не увеличивает общую продолжительность жизни больных (HR = 0,90; 95% CI 0,76–1,07; $P = 0,24$). Кроме того, авторы указали на то, что в метаанализ были включены работы, где системная химиотерапия проводилась по устаревшим схемам с фторпиримидинами. Современные многокомпонентные режимы с иринотеканом и оксалиплатином позволяют добиваться такого же или даже лучшего местного опухолевого контроля с хорошими отдаленными результатами даже среди больных с внепеченочными метастазами [21]. Исследования I фазы, проведенные группой ученых во главе с Nancy E. Kemeny (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, США), а также ретроспективные анализы показали, что опухолевый ответ комбинированного лечения может достигать 74–100 %, а медиана продолжительности жизни увеличиваться с 20 до 51 мес. [42–44]. Добавление системной химиотерапии также позволило надеяться на хорошие онкологические результаты среди пациентов с внепеченочным поражением, но для более точной оценки ретроспективных анализов смешанных групп больных недостаточно [45]. По наблюдениям Allen-Merch (2000), Fallick (2003), Ducreux (2005), Kemeny (2009), Goere (2010), ответ опухоли на комбинацию интраартериального введения оксалиплатина с системными цитостатиками достигнут у половины пациентов (от 45 до 64 %) в первой линии и 24–55 % после предшествующего лечения [22–24]. В протоколе Goere D 79 % больных, вошедших в анализ, уже получили курсы системной химиотерапии. Доля оперированных пациентов в этой группе составила 19 %. Если же региональное лечение было проведено в 1-й линии, показатель резектабельности вырос до 53 % ($p = 0,008$) [22]. В исследованиях Kemeny (2001, 2005), Gallagher (2007), Ducreux (2005), Boige (2008) ответ опухоли на региональное введение цитостатиков (Kemeny, Gallagher — FUDR; Boige, Ducreux — оксалиплатин) варьировал от 44 до 90 %, а доля оперированных пациентов составила 8–19 % [15, 23, 25]. Можно сравнить эти данные с накопленным опытом проведения системной химиотерапии. Первая линия в режиме FOLFOX давала возможность выполнить радикальную резекцию печени 11–33 % пациентов. Комбинация с биологическими препаратами увеличивает этот показатель до 40–60 % [26]. Медиана общей выживаемости после 1-й линии достигает 24 мес., двух линий — 20 мес. [27]. Основываясь на этих результатах, логично предположить, что артериальная химиотерапия имеет преимущество в отношении контроля роста опухоли в печени, особенно в ситуациях, когда системное введение цитостатиков оказывается недостаточно эффективным. Но общая продолжительность жизни остается приблизительно одинаковой вне зависимости от способа введения препарата — регионального или системного.

Вышеуказанные результаты исследований говорят в пользу региональной терапии как дополнительного метода, позволяющегося добиться максимального

противоопухолевого ответа, что, в свою очередь, увеличивает шансы пациента перейти в более благоприятную хирургическую группу. Местная высокая концентрация цитостатика в органе может быть выгодной не только в целях контроля опухолевого роста, но и для профилактики возможного рецидива. Однако в вопросе назначения адъювантной химиотерапии единой точки зрения нет. Данные литературы по этому вопросу противоречивы. Опубликованы результаты 4 рандомизированных исследований по этой теме. В двух из них число включенных в протокол пациентов оказалось недостаточным для адекватного анализа. Из оставшихся ENG-trail был завершен досрочно из-за плохого набора в группы, и статистической обработке подверглись только 107 больных [28]. FFCD-ACHBTN-ARUC trial в этом плане завершился более успешно — 173 включенных пациента [29]. В метаанализ R. Nelson (Cochrane Database Syst Rev., 2006) за период с 1966 по 2008 год вошли 7 рандомизированных проспективных протоколов из США, Германии, Японии и Греции, сравнивающих системное и интраартериальное послеоперационное лечение 592 больных. Вывод: общая выживаемость не зависит от способа введения цитостатика в послеоперационном периоде [30].

Несмотря на столь разочаровывающий результат, изучение послеоперационной внутripеченочной химиотерапии было продолжено, но в рамках небольших ретроспективных протоколов [25]. В одной из последних публикаций французские коллеги сосредоточили свое внимание на адъювантном лечении прогностически неблагоприятной группы больных с 4 и более метастазами [31]. При сравнении общей выживаемости различий между группами с системным и региональным введением цитостатиков не было. Но 3-летняя безрецидивная выживаемость, продолжительность жизни без возврата заболевания в печени статистически значимо различались: наилучшие показатели были продемонстрированы в группе внутripеченочной химиотерапии: 33 % vs 5 % ($p < 0,0001$) и 49 % vs 21 % ($p = 0,0008$) соответственно [31].

Использование биологических препаратов для артериальной инфузии. Литературных данных о безопасности и эффективности интраартериального введения бевасизумаба или цетуксимаба *in vivo* нам не встретилось. В опытах на мышах было показано негативное влияние регионально введенных биологических препаратов в комбинации с оксалиплатином на рост и пролиферацию опухолевых клеток рака толстой кишки [32, 33]. Клиническая апробация этого метода — вопрос ближайшего будущего.

Заключение

К достоинствам метода интраартериальной химиотерапии можно отнести высокую внутрииорганную концентрацию препарата, что улучшает показатели локального ответа опухоли на проводимое лечение. Снижение системной концентрации цитостатика уменьшает общую токсичность терапии. С другой стороны, низкая системная концентрация улучша-

ет условия для роста внепеченочных метастазов и требует назначения дополнительных стандартных внутривенных схем химиотерапии. В результате региональная токсичность потенцируется системными токсическими реакциями. Технические аспекты установки системы «катетер — порт» и связанные с ней осложнения серьезно ограничивают практическое использование внутривенной химиотерапии и осложняют организацию крупных рандомизированных исследовательских протоколов. Тем не менее в определенных ситуациях, к которым можно отнести множественное билобарное поражение печени, резистентное к стандартным химиотерапевтическим режимам, или больных с высоким риском внутривенного рецидива заболевания, метод региональной артериальной химиотерапии может иметь очень хорошие перспективы.

Список литературы

1. *Perfusion of colorectal hepatic metastases. Relative distribution of flow from the hepatic artery and portal vein* / Ridge J.A., Bading J.R., Gelbard A.S. et al. // *Cancer*. — 1987. — № 59. — P. 1547-1553.
2. *Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth* / Folkman J. // *Semin. Cancer Biol.* — 1992. — № 3. — P. 65-71.
3. *Combined regional and systemic chemotherapy by a minimally-invasive approach for the treatment of colorectal liver metastases* / Zanon C., Grosso M., Clara R. et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* — 2001. — № 24. — P. 354-359.
4. *Radiologic placement of side-hole catheter with tip fixation for hepatic arterial infusion chemotherapy* / Tanaka T., Arai Y., Inaba Y. et al. // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2003. — № 14. — P. 63-68.
5. *Catheter redundancy in the aortic arch increases the risk of stroke in left subclavian arterial port-catheter systems* / Hirota T., Yamagami T., Tanaka O. et al. // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2005. — № 16. — P. 471-476.
6. *De Baere T. Arterial therapies of colorectal cancer metastases to the liver* / de Baere T., Deschamps F. // *Abdom. Imaging*. — 2011. — № 36. — P. 661-670.
7. *Wickremesekera J.K. Hepatic artery access ports: recognizing and avoiding the problems* / Wickremesekera J.K., Cannan R.J., Stubbs R.S. // *Aust. N. Z. J. Surg.* — 2000. — № 70. — P. 496-502.
8. *Seki H. Side-Hole catheter placement for hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with liver metastases from colorectal cancer: long-term treatment and survival benefit* / Seki H., Ozaki T., Shiina M. // *AJR*. — 2008. — № 190. — P. 111-120.
9. *Skitzki J.J. Hepatic artery chemotherapy for colorectal liver metastases: technical considerations and review of clinical trials* / Skitzki J.J., Chang A.E. // *Surg. Oncol.* — 2002. — № 11. — P. 123-135.
10. *Percutaneous femoral implantation of an arterial port catheter for intraarterial chemotherapy: feasibility and predictive factors of long-term functionality* / Deschamps F., Rao P., Teriitehau Ch. et al. // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2010. — № 21. — P. 1681-1688.
11. *Barnett K. Complications of hepatic artery infusion. A review of 4580 reported cases* / Barnett K., Malafa M. // *Int. J. Gastrointest. Cancer*. — 2001. — № 30. — P. 147-160.
12. *Kemeny N. Arterial, portal, or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma* / Kemeny N., Fata F. // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* — 1999. — № 1. — P. 39-49.
13. *Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma* / Kemeny N., Daly J., Reichman B. et al. // *Ann. Int. Med.* — 1987. — № 107. — P. 459-465.
14. *Biliary Sclerosis after hepatic arterial infusion pump chemotherapy for patients with colorectal cancer liver metastases: incidence, clinical features, and risk factors* / Ito K., Ito H., Kemeny N. et al. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2012. — № 19. — P. 1609-1617.
15. *Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer* / Ducreux M., Ychou M., Laplanche A. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — № 23. — P. 4881-4887.
16. *Sullivan R.D. Chemotherapy of metastatic liver cancer by prolonged hepatic-artery infusion* / Sullivan R.D., Norcross J.W., Watkins E. // *N. Engl. J. Med.* — 1964. — № 270. — P. 321-327.
17. *Hepatic arterial infusion with floxuridine and cisplatin: overriding importance of antitumor effect versus degree of tumor burden as determinants of survival among patients with colorectal cancer* / Patt Y., Boddie A., Charnsangavej C. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1986. — № 4. — P. 1356-1364.
18. *High-dose leucovorin and 5-fluorouracil bolus and infusion in advanced colorectal cancer* / De Gramont A., Krulik M., Cady J. et al. // *Eur. J. Clin. Oncol.* — 1988. — № 24. — P. 1499-503.
19. *O'Neil B. Chemotherapy for advanced colorectal cancer: let's not forget how we got here (until we really can)* / O'Neil B., Goldberg R. // *Semin. Oncol.* — 2005. — № 32. — P. 35-42.
20. *Mocellin S. Fluoropyrimidine-HAI (hepatic arterial infusion) versus systemic chemotherapy (SCT) for unresectable liver metastases from colorectal cancer* / Mocellin S., Pasquali S., Nitti D. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2009. — Issue 3. — P. 1-32.
21. *Wolpin B. Systemic Treatment of Colorectal Cancer* / Wolpin B., Mayer R. // *Gastroenterology*. — 2008. — № 134(5). — P. 1296-1310.
22. *Prolonged survival of initially unresectable hepatic colorectal cancer patients treated with hepatic arterial infusion of oxaliplatin followed by radical surgery of metastases* / Goere D., Deshaies I., de Baere T. et al. // *Ann. Surg.* — 2010. — № 251. — P. 686-691.
23. *Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and intravenous LV5FU2 in unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure* / Boige V., Malka D., Elias D. et al. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2007. — № 15. — P. 219-226.
24. *Is resection of colorectal liver metastases after a second-line chemotherapy regimen justified?* / Brouquet A., Over-

- man M., Kopetz S. et al. // *Cancer*. — 2011. — № 117. — P. 4484-4492.
25. Kanat O. What is the potential role of hepatic arterial infusion chemotherapy in current armamentarium against colorectal cancer / Kanat O., Gewirtz A., Kemeny N. // *J. Gastrointest. Oncol.* — 2012. — № 3(2). — P. 130-138.
 26. Jean-Nicolas Vauthey of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus / Adam R., De Gramont A., Figueras J. et al. // *Oncologist*. — 2012. — № 17(10). — P. 1225-1239.
 27. Palliative treatment of unresectable metastatic colorectal cancer / Fornaro L., Masi G., Loupakis F. et al. // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2010. — № 11. — P. 63-77.
 28. Fluorouracil (FU) plus l-leucovorin (l-LV) versus observation after potentially curative resection of liver or lung metastases from colorectal cancer (CRC): Results of the ENG (EORTC/NCIC CTG/GIVIO) randomized trial / Langer B., Bleiberg H., Labianca R. et al. // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* — 2002. — № 21. — P. 149a.
 29. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial / Portier G., Elias D., Bouche O. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — № 24. — P. 4976-4982.
 30. Nelson R. Hepatic artery adjuvant chemotherapy for patients having resection or ablation of colorectal cancer metastatic to the liver / Nelson R., Freels S. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — № 4. — CD003770.
 31. Adjuvant chemotherapy after resection of colorectal liver metastases in patients at high risk of hepatic recurrence. A comparative study between hepatic arterial infusion of oxaliplatin and modern systemic chemotherapy / Goere D., Benhaim L., Bonnet S. et al. // *Ann. Surg.* — 2013. — № 257. — P. 114-120.
 32. Hepatic arterial infusion of bevacizumab in combination with oxaliplatin reduces tumor growth in a rat model of colorectal liver metastases / Sperling J., Schäfer T., Ziemann C. et al. // *Clin. Exp. Metastasis*. — 2012. — № 29(2). — P. 91-99.
 33. Hepatic arterial infusion but not systemic application of cetuximab in combination with oxaliplatin significantly reduces growth of CC531 colorectal rat liver metastases / Sperling J., Schäfer T., Ziemann C. et al. // *Int. J. Colorectal Dis.* — 2012. — acc. 15 dec. (Epub ahead of print).

Получено 07.08.13 □

Поліщук Л.О., Скіпенко О.Г.

Федеральна державна бюджетна установа «Російський науковий центр хірургії імені академіка Б.В. Петровського» РАМН, м. Москва, Росія

АРТЕРІАЛЬНА ХІМІОТЕРАПІЯ МЕТАСТАЗІВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ В ПЕЧІНЦІ: ТЕХНІЧНІ АСПЕКТИ ТА ОНКОЛОГІЧНА ДОЦІЛЬНІСТЬ

Резюме. Колоректальний рак, як і раніше, займає лідируючі позиції в показниках онкологічної захворюваності та смертності у більшості країн світу. Основний показник фатальної прогресії цього захворювання — активне зростання гематогенних метастазів. Печінка — перший орган на шляху поширення пухлинних клітин і найчастіша локалізація синхронних і метакронних вторинних уражень. Унікальні анатомічні особливості кровопостачання пухлини дозволили дослідникам модифікувати стандартні способи доставки цитостатиків, замінивши системне введення інтраартеріальною внутрішньопечінковою

інфузією. Основна перевага цієї техніки — можливість регіонального підведення препарату безпосередньо до пухлинних депозитів у печінці, що теоретично має підвищити ефективність проведеної хіміотерапії при порівняно низьких показниках системної токсичності. Однак онкологічні показники ефективності інтраартеріальних інфузій залишаються суперечливими. У нашому огляді ми розглянули технічні аспекти та специфічні ускладнення, пов'язані з регіональною хіміотерапією, а також віддалені результати, в тому числі в порівнянні з традиційними схемами цитостатичної терапії.

Polischuk L.O., Skipenko O.G.

State Budget Educational Institution «Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky of Russian Academy of Medical Sciences», Moscow, Russia

ARTERIAL CHEMOTHERAPY FOR COLORECTAL CANCER METASTASES IN THE LIVER: TECHNICAL ASPECTS AND ONCOLOGICAL FEASIBILITY

Summary. Colorectal cancer is still the leader in terms of cancer incidence and mortality in most countries of the world. The main indicator of fatal progression of this disease — the active growth of hematogenous metastasis. Liver — the first organ on the way to the spread of tumor cells, and the most frequent location of synchronous and metachronous secondary lesions. The unique anatomical features of the tumor blood supply have allowed researchers to modify the standard methods of delivery of cytotoxic drugs, replacing the systemic administration by intra-arterial intrahepatic infusion. The

main advantage of this technique — possibility of regional administration of the drug directly to the tumor deposits in the liver, which, theoretically, should increase the efficiency of chemotherapy at relatively low rates of systemic toxicity. However, oncologic indices of intra-arterial infusion efficacy remain controversial. In our review, we examined the technical aspects and specific complications associated with regional chemotherapy, as well as the long-term results, including in comparison with traditional schemes of cytostatic therapy.