

# МЕТОДЫ РЕГИОНАРНОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

П.Г. Таразов

## METHODS OF ENDOVASCULAR THERAPY IN ONCOLOGICAL DISEASES

**П.Г. Таразов**

доктор медицинских наук, профессор,  
Российский научный центр радиологии  
и хирургических технологий, заведующий отделением ангиографии,  
197758, Санкт-Петербург,  
п. Песочный, ул. Ленинградская, 70.  
E-mail: tarazovp@mail.ru

**P.G. Tarazov**

MD, DSc (Med), Professor, Head, Department of Angio/Interventional Radiology,  
Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies,  
Leningradskaja st., 70, Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia.  
E-mail: tarazovp@mail.ru

Лекция посвящена знакомству читателей с новым перспективным разделом клинической онкологии – лечебным рентгеноэндоваскулярным вмешательствам при злокачественных опухолях различных локализаций.

В начале статьи автор обосновывает актуальность применения регионарной химиотерапии, заостряя внимание на ее преимуществах перед существующими методами лечения и возможностях использования в качестве компонента комбинированной терапии. Перечислены основные виды используемых вмешательств. Далее дается описание механизмов и эффективности рентгеноэндоваскулярных процедур при опухолях различных локализаций.

Наиболее часто эти процедуры используются при опухолях печени. Приведены данные литературы и собственные результаты химиоинфузии, различных видов химиоэмболизации, радиоэмболизации в лечении нерезектабельного первичного и метастатического рака печени. Показана роль пред- и послеоперационных эндоваскулярных процедур.

Представлено применение методов интервенционной радиологии в лечении опухолей других локализаций: головы и шеи, легкого, молочной железы, органов желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, костно-мышечного аппарата; приведены собственные результаты лечения. Особо подчеркнута, что их целесообразно использовать в комбинации с другими методами противоопухолевой терапии.

В заключении отмечено, что методы регионарной терапии играют важную роль в лечении онкологических заболеваний и их надо использовать более широко. Наряду с хирургией, химиотерапией и облучением, интервенционная радиология может считаться одной из составляющих современной клинической онкологии.

**Ключевые слова:** интервенционная радиология, ангиография, химиоинфузия, химиоэмболизация, радиоэмболизация, комбинированное лечение.

The aim of the lecture – to introduce the readers to endovascular therapy of malignant tumors as a relatively new treatment option of clinical oncology.

First pages of the article contain the actuality of interventional radiological approach as a minimally invasive method of treatment. The author mentions the main

methods of endovascular intervention. Mechanisms of action and treatment effects are noticed. The role of angiographic procedures in combined management of malignant tumors is emphasized.

The most common organ for interventional treatment is the liver because liver tumors are supplied from the hepatic artery whereas the normal parenchyma receives its blood supply mainly from the portal vein. Literary data and own clinical results of arterial infusion, transcatheter chemoembolization, radioembolization in primary and metastatic liver tumors are done. The role of pre- and postoperative endovascular procedures is discussed.

Methods of intra-arterial therapy is successfully used in malignant tumors of different location such as head and neck cancer, lung tumors, breast carcinoma, gastrointestinal and genitourinary malignancies, bone and soft tissue sarcoma. The treatment results are promising especially when using combined treatment with inclusion of endovascular intervention.

It is concluded that intra-vascular intervention plays a role in the management of malignant diseases. Interventional radiology can be considered significant treatment option and should be widely used in clinical oncology.

**Key words:** *interventional radiology, angiography, arterial infusion, chemoembolization, radioembolization, combined treatment.*

## МЕТОДЫ РЕГИОНАРНОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

### ВВЕДЕНИЕ

В большинстве случаев единственным методом, позволяющим добиться длительной выживаемости (Вж) при новообразованиях различной локализации, является хирургическая операция. Однако к моменту диагностики радикальное удаление опухоли возможно лишь у 5-15% больных, а остальные подлежат паллиативному лечению в виде системной химио- и лучевой терапии, которые, к сожалению, часто оказываются малорезультативными. Поиск минимально инвазивных и вместе с тем эффективных способов терапии стимулировал разработку внутрисосудистых вмешательств под рентгенологическим контролем.

Первое научное общество, закрепившее название новой области медицины, а именно, *интервенционная радиология (ИР)*, было создано в 1975 г. В середине 1990-х гг. были организованы как международные, так и локальные общества интервенционных онкологов, в том числе и в нашей стране ([www.interventor.ru](http://www.interventor.ru)).

За 40 лет *ИР* определилась как самостоятельная специальность, тесно связанная с рентгенологией, хирургией, онкологией, гастроэнтерологией и другими смежными дисциплинами. *ИР* подразумевает последовательное выполнение диагностических и лечебных процедур под контролем рентгеноскопии, ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Помимо множества рентгеноэндоваскулярных процедур, в ее объем входит выполнение различных видов биопсии, чрескожной локальной терапии, дренирования, баллонной дилатации, протезирования (стентирования) несосудистых структур.

В настоящее время наблюдается бурное развитие *ИР*: по данным зарубежных исследований, число выполняемых диагностических и лечебных процедур увеличивается более чем на 10% в год. При этом заметно возрастает роль этих вмешательств в лечении злокачественных новообразований различной локализации. Вероятность дальнейшего прогресса в современной клинической онкологии, помимо создания новых

эффективных препаратов, связывают с широким применением методов локорегионарной терапии.

Очевидные преимущества внутрисосудистых методов включают:

1. *Малую инвазивность.* Подавляющее число процедур выполняют с помощью чрескожной пункции под местной анестезией, в связи с этим отпадает необходимость лапаротомии и наркоза.

2. *Селективность воздействия.* В большинстве случаев лекарственные препараты вводят непосредственно в сосуды, кровоснабжающие опухоль. Этим достигается повышение концентрации препарата в опухоли при одновременном снижении системной токсичности. Эмболизация артериальных ветвей осуществляется на более дистальном уровне, чем может быть выполнена хирургическая перевязка, и поэтому является более надежным методом прерывания кровотока. Методы локальной терапии (радиочастотная абляция, криодеструкция и др.) также направлены на прямое разрушение опухоли без существенного повреждения окружающих здоровых тканей.

Из этого вытекают остальные плюсы методик рентгеноэндоваскулярной терапии:

- более короткий период восстановления по сравнению с оперативным лечением;
- снижение числа осложнений;
- повышение эффективности противоопухолевого воздействия;
- возможность проведения повторных курсов;
- использование в комбинации с другими видами лечения (системная химиотерапия, облучение, хирургическая операция и т.д.).

Показания к применению *ИР* при опухолях различной локализации постоянно расширяются. В данной статье мы ограничились только рассмотрением «традиционных» рентгеноэндоваскулярных процедур, используемых в плановом лечении онкологических больных.

*Химииоинфузия (ХИ)* – введение водного раствора химиотерапевтического препарата в артерии, питающие опухоль. В результате так называемого эффекта

«первого прохождения» около 50% цитостатика остается в данном регионе и 50% попадает в общий кровоток. Длительность *XI* может варьировать от нескольких минут (болюсная) до нескольких дней.

*Эмболизация (Эмб)* подразумевает введение в питающие артерии различных окклюдированных агентов для того, чтобы вызвать ишемический некроз опухоли. При использовании рассасывающихся материалов (как правило, одного из видов гемостатической губки) окклюзия сохраняется 2-4 нед. Этого периода достаточно для возникновения ишемического повреждения. Затем происходит реканализация артерий, что делает возможным осуществление следующего курса лечения. При *Эмб* нерассасывающимися материалами (частицы поливинилалкоголя, различные микросферы) ишемия сохраняется дольше, однако происходит окклюзия части артерий, что затрудняет выполнение повторных процедур и снижает их эффективность. В настоящее время *Эмб* в изолированном виде используется крайне редко.

*Химиоэмболизация (ХЭ)* сочетает эффекты *XI* и *Эмб*. Наиболее часто используют масляную или *ХЭ* с помощью лекарственно-насыщаемых микросфер (*DEB* = drug-eluting beads). В первом случае химиотерапевтический препарат (доксорубин, цисплатин, митомицин С, иринотекан и др.) растворяют в водном контрастном веществе, а затем смешивают с 5-15 мл масляного контрастного вещества липиодол (Lipiodol Ultrafluid) до получения гомогенной суспензии. Ее вводят в артерии, питающие опухоль, затем эти артерии окклюдировывают кусочками гемостатической губки. Эффект метода основан на том факте, что химиомасляная суспензия относительно быстро (за несколько часов) выводится из нормальной паренхимы печени, при этом длительно (несколько дней или недель) задерживаясь в ткани опухоли. При второй методике химиопрепарат смешивают с *DEB*, которые представляют собой четко калиброванные (от 30-50 до 500-700 мкм) нерассасывающиеся полиэтиленовые пористые микросферы. Полученные лекарственно-насыщенные микросферы также вводят как можно селективней в питающие сосуды опухоли. В отличие от масляной, при *DEB-ХЭ* время воздействия химиопрепарата на опухоль возрастает с нескольких часов до нескольких дней. Кроме этого, такая методика позволяет стандартизировать методику *ХЭ*. Недостатком является постепенное окклюдирование сосудов печени, что делает выполнение повторных циклов лечения более сложным или невозможным.

*Радиоэмболизация (РЭ)* – относительно новый метод внутрисосудистой терапии, заключающийся во внутриартериальном селективном введении стеклянных или резиновых микросфер, содержащих иттрий-90. Применяется пока только в лечении злокачественных опухолей печени.

## ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

Являются основным объектом для использования методов интервенционной радиологии, во многом из-за особенностей кровоснабжения печени. Механизм методов внутриартериальной терапии основан на том факте, что питание опухолей печени на 90–95% осуществляется за счет артериальной крови, в то время как нормальная паренхима имеет двойное кровоснабжение: 70% из воротной вены и лишь 30% из печеночной артерии. В этих условиях как регионарная химиотерапия, так и артериальная окклюзия вызывают значительное воздействие на опухоль при относительно небольшом повреждении здоровой ткани печени. Тем не менее, чем селективней (ближе к опухоли) установлен катетер, тем сильнее противоопухолевый эффект и меньше отрицательное действие на нормальную паренхиму.

*XI*. Применяется в основном при нерезектабельном метастатическом поражении, когда имеются множественные узлы в обеих долях печени. Катетер, как правило, устанавливают в собственной печеночной артерии. Естественно, проведение *XI* целесообразно лишь при отсутствии значимого внепеченочного распространения злокачественного процесса.

Установку катетера для *XI* проводят с помощью чрескожного пункционного (ангиографического) или хирургического доступов. Также широко используется методика погружения проксимальной части ангиографического катетера и соединения его с камерой порта в подкожной клетчатке бедра или подключичной области, позволяющая проводить большое число циклов химиотерапии с короткими интервалами, в амбулаторных условиях, не прибегая каждый раз к новой пункции и иммобилизации пациента. Как правило, проводят не менее 6 циклов 1-2-дневной *XI* каждые 28 сут. Эффект лечения оценивают рентгенологически (КТ) и по уровню онкомаркеров.

Для *XI* в основном используют схемы терапии FOLFOX или FOLFIRI в дозе 2/3-3/4 от системной. Средняя продолжительность жизни (СПЖ) пациентов с метастазами колоректального рака варьирует от 1 года у получавших курсы системной химиотерапии до 2 лет у ранее не леченных. По собственным данным, у наших больных время до прогрессирования составило 11,5 мес., СПЖ 23,0 (медиана 21,5) мес., а показатели 1-, 2- и 3-летней Вж 87, 43 и 17%, соответственно.

*XI* является малоэффективной при первичном раке печени. Объективный ответ на лечение возникает лишь у 20-30% больных гепатоцеллюлярным раком (ГЦР). СПЖ составляет от 2-3 (при сопутствующем циррозе печени) до 7-10 мес., а показатели 1- и 2-летней Вж 30-40% и 15-20%, соответственно. У больных холангиокарциномой имеются лишь единичные описания положительного эффекта *XI*.

В целом, после появления современных химиопрепаратов результаты *ХИ*, несмотря на большую частоту ответов на лечение (50-60%), ненамного превышают таковые при системной терапии. *ХИ* не включена в стандарты лечения опухолей печени; ее рекомендуют использовать только в клиниках, имеющих большой опыт и хорошие результаты, а также проводящих сравнительные проспективные исследования. Кроме этого, *ХИ* может быть рекомендована у пациентов, тяжело переносящих внутривенную терапию из-за системной токсичности. В связи с этим в последние годы усиливается интерес к исследованию эффективности других методов *ИР* (*ХЭ*, *РЭ*) при метастатическом поражении печени.

**Липиодол-ХЭ.** Широко используется и включена в рекомендации лечения ГЦР, в основной стадии В (intermediate hepatocellular carcinoma) по Барселонской классификации (BCLC). В печеночную артерию вводят суспензию из водного раствора химиопрепарата и масляного контрастного вещества (Lipiodol, Ethiodol) с последующим выполнением окклюзии или без нее. Масляный химиоэмболизат попадает как в опухолевую, так и здоровую ткани печени. Благодаря наличию мышечного слоя артериальное русло непораженной паренхимы обеспечивает продвижение и быстрое выведение препарата. Патологические опухолевые сосуды не имеют мышечного слоя, что приводит к длительной задержке химиоэмболизата в опухоли. Как правило, выполняют подолевую или суперселективную *ХЭ*. В качестве цитостатиков наиболее часто используют доксорубицин, митомоцин С, производные платины. Циклы *Липиодол-ХЭ* повторяют каждые 1-3 мес.

По данным большинства авторов, СПЖ больных нерезектабельным ГЦР составляет после *Липиодол-ХЭ* от 12 до 30 мес., а показатели 1- и 2-летней Вж находятся в пределах 50-70% и 30-40%, соответственно (большой разброс показателей обусловлен неоднородностью изучавшихся групп). Прогноз зависит от размера и числа узлов, тяжести цирроза печени, уровня альфа-фетопротейна, опухолевой сосудистой инвазии, ответа на проведенное лечение.

По нашим собственным данным, у больных ГЦР без сопутствующего тяжелого цирроза печени СПЖ составляет  $23 \pm 3$  мес., а показатели 1-, 2- и 3-летней Вж 83%, 36% и 20%. При ГЦР на фоне цирроза эти показатели несколько ниже: СПЖ умерших больных составляет 13 мес., живых и продолжающихся наблюдаться 22 мес.; 1-, 2-, и 3-летняя Вж 63%, 32% и 14% соответственно. *Липиодол-ХЭ* малоэффективна при холангиокарциноме: СПЖ составляет 7-9 мес., а 1-летняя Вж около 25%.

В целом, «подходящим» объектом для *Липиодол-ХЭ* является пациент с нерезектабельным солитарным или множественным ГЦР узлового типа, занимающим не более 50% органа, без клинически значимых цирроза и тромбоза воротной вены, с сохраненными

функциональными резервами печени; в этом случае можно прогнозировать хороший эффект с улучшением Вж.

Хорошие результаты получены при использовании *Липиодол-ХЭ* у больных с метастазами нейроэндокринных опухолей: в зависимости от объема поражения печени, наличия или отсутствия внепеченочных метастазов, а также удалена или нет первичная опухоль, медиана Вж больных составляет от 34 до 60 мес., а показатель 5-летней Вж 30-60%. По нашим данным, СПЖ умерших пациентов, в том числе с неудаленной первичной опухолью, составила 32 мес. Этот же показатель для больных с резецировано карциноидной опухолью и ответивших на лечение составляет на настоящий момент 66 мес. Общая 5-летняя Вж 30%.

Неплохие результаты *Липиодол-ХЭ* получены и при метастазах других опухолей в печень: рака молочной железы (медиана Вж 11-25 мес.), рака желудка (13-24 мес.). *Липиодол-ХЭ* малоэффективна при метастазах меланомы, рака желчного пузыря, поджелудочной железы: СПЖ в большинстве исследований составляет 5-9 мес.

**ДЕВ-ХЭ.** Экспериментальные и клинические исследования показали, что *Липиодол-ХЭ* имеет существенный недостаток: химиосуспензия остается стабильной лишь 4-6 ч, после чего в опухоли по сути остается лишь липиодол. С целью удлинить контакт химиопрепарата со злокачественными клетками, а также для лучшей стандартизации лечения была предложена *ХЭ* микросферами.

Первые микросферы были биоразрывимыми, изготавливались из крахмала и содержали цитостатик (митомоцин С, доксорубицин, цисплатин). Результаты такой *ХЭ* оказались весьма посредственными. Плохо контролируемым моментом была необходимость инъекции требуемой дозы: лечебный эффект мог быть снижен из-за слишком рано наступившей окклюзии, когда введена еще не вся доза химиопрепарата. В настоящее время микросферы стали изготавливать из нерастворимого гидрогеля, точно калибровать. Это позволяет им проникать глубоко в сосудистую сеть опухоли, не образуя конгломератов и проксимальных окклюзий.

Насыщение микросфер цитостатиком (как правило, доксорубицином или иринотеканом, но возможно использование и других препаратов) выполняют непосредственно перед введением в печеночную артерию. Это соединение остается стабильным гораздо дольше, чем масляный химиоэмболизат: период полувыведения дозы из печени составляет от 6 до 72 сут. При суперселективной *ДЕВ-ХЭ* не возникает выраженного эффекта ишемии со стороны здоровой ткани печени, и поэтому она хорошо переносится больными. Процедуру выполняют 2-4 раза с интервалом 2 мес., далее – по необходимости. Предварительные результаты представляются весьма перспективными как при

ГЦР, так и при различных метастазах в печень. При ГЦР медиана Вж больных составляет 13-23 (в одном исследовании даже 44) мес., а 1-, 3-, и 5-летняя Вж 62-94, 30-60 и 3-20%. При метастазах колоректального рака СПЖ находится в пределах 13-25 мес. как для нелеченных, так и, что весьма важно, для пациентов, рефрактерных к системной химиотерапии; 1-летняя Вж составляет 75%. В целом, эффективность *DEB-XЭ* и *Литиодол-XЭ* на настоящий момент признается примерно одинаковой.

Мы редко используем *DEB-XЭ* по следующим причинам. Во-первых, относительно лимитирующим фактором является высокая стоимость микросфер. Более важный недостаток – постепенное возникновение окклюзии питающих артерий, которая снижает эффективность повторных процедур и в итоге приводит к потере артериального доступа к печени. *DEB-XЭ* противопоказана при нарушениях кровотока по воротной вене из-за риска некроза печени, тогда как *Литиодол-XЭ* в таких случаях может быть выполнена без окклюзирования артерий. И наконец, *DEB-XЭ* весьма эффективна при суперселективном введении непосредственно в питающие сосуды опухоли, что возможно только при локализованном поражении. У большинства же наших больных имеет место мультифокальное билобарное поражение, и им необходима как минимум подоловая *XЭ*, при которой *DEB-XЭ* не столь эффективна и вызывает тяжелый постэмболизационный синдром из-за неизбежного окклюзирования вместе с опухолью значительной части нормальной паренхимы печени.

**РЭ.** Рациональность применения *РЭ* обусловлена следующими факторами:

1. Облучение – универсальный способ воздействия на опухоль. В отличие от других методов системного и локорегионарного лечения, для *РЭ* не имеет значения морфология патологического очага. Соответственно, нет необходимости определять чувствительность опухоли к тому или иному химиопрепарату или эмболизату. По этой же причине *РЭ* эффективна при новообразованиях, резистентных к другим видам терапии.

2. Микросферы представляют собой частицы очень малого диаметра (15-30 мкм). После введения они задерживаются на уровне прекапилляров, не вызывая окклюзии крупных артериальных ветвей. Эффект ишемии практически отсутствует, поэтому у пациентов не возникает сильных болей. Отсутствие артериальной окклюзии позволяет применять *РЭ* при тромбозе воротной вены, когда *XЭ* противопоказана.

3. В отличие от *XИ* и *XЭ*, которые необходимо повторять каждые 1-2 мес., *РЭ* выполняют один раз за все время лечения.

Метод был апробирован в середине 1960-х, однако долго находился в стадии клинического эксперимента. В 2004 г. FDA (Food and Drug Administration) США санкционировала клиническое использование сте-

клянных микросфер  $^{90}\text{Y}$  (Theraspheres, MDS Nordion, Канада) для лечения ГЦР и метастазов колоректального рака в печень. В настоящее время метод разрешен в качестве лечения злокачественных опухолей печени разного генеза во многих странах мира, в том числе в России. Кроме стеклянных, для *РЭ* используют резиновые микросферы  $^{90}\text{Y}$  (SIR-spheres, Sirtex Medical, Австралия).

Противопоказания к *РЭ* включают: невозможность выполнения ангиографии и селективной катетеризации; выраженную печеночную, почечную или легочную недостаточность или высокий риск их развития после *РЭ*; очень большой объем опухоли или ее внепеченочного распространения; лучевую терапию печени в анамнезе.

$^{90}\text{Y}$  является чистым  $\beta$ -излучателем с периодом полураспада 64 ч и энергией дезинтеграции 0,937 МэВ.  $\beta$ -частицы проникают в окружающие ткани в среднем на 2,5 мм, но не более 11 мм. Эти свойства делают  $^{90}\text{Y}$  почти идеальным изотопом для локальной лучевой терапии. Механизм действия микросфер заключается в создании высокой дозы облучения опухоли (120-200 Гр) при небольшой дозе на неповрежденную ткань печени (20-30 Гр). Для достижения этого эффекта микросферы необходимо ввести максимально селективно в артерии, питающие новообразование, и одновременно избежать их попадания по коллатералям или шунтам в соседние органы.

К настоящему времени технология метода детально разработана. Отличие от протокола для *XЭ* заключается в том, что у больного должны быть в той или иной степени гиперваскулярная опухоль и ненарушенный артериальный кровоток печени.

Подготовительный этап к *РЭ* включает следующие процедуры:

1. КТ или МРТ печени: оценка объема и локализации опухоли, состояния воротной вены, исключение внепеченочного распространения, определение объема долей печени.

2. Ангиография: подтверждение и уточнение диагноза, оценка артериальной анатомии, выбор предполагаемого уровня *РЭ*, при необходимости перераспределительная окклюзия «нецелевых» артерий (добавочных печеночных, правой желудочной и др.).

3. Выполнение через ангиографический катетер сцинтиграфии с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МАА для определения величины внепеченочного шунтирования. Противопоказанием к *РЭ* является сброс радиофармпрепарата в легкие более 15% (риск лучевого пневмонита) или в органы желудочно-кишечного тракта более 5% (риск лучевых язв).

При отсутствии противопоказаний выбирают дозу предполагаемого облучения – обычно в пределах 120-150 Гр. Дозу стеклянных микросфер рассчитывают от объема печени, резиновых – от площади поверхности тела пациента. Расчеты отправляют на фирму-изготовитель. После получения препарата

определяют дату и время РЭ по таблице, прилагаемой изготовителем.

РЭ осуществляют через 2-4 нед после подготовительного этапа, во время следующей госпитализации пациента. Для введения  $^{90}\text{Y}$  вновь выполняют катетеризацию питающих артерий. Микросферы (в стеклянном флаконе, находящемся в свинцовой емкости) вводят с помощью специального аппарата, состоящего из системы трубок и клапанов и исключаящего контакт оператора с иттрием. На всех этапах процедуры осуществляют тщательный контроль радиационной безопасности. При опухолях большого объема выполняют подольевую РЭ с интервалом 3-4 нед. При достаточных функциональных резервах печени возможна одномоментная РЭ всего объема печени.

После процедуры флакон, в котором находились микросферы, инструменты, которые могли иметь контакт с радиоэмболизатом, белье собирают в специальную прозрачную акриловую емкость с толщиной стенок 12-15 мм, которую отправляют в хранилище радиоактивных отходов на 3 нед (до полного распада препарата).

Побочные эффекты РЭ обычно слабо выражены и включают слабость, неприятные ощущения в области печени, тошноту, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Осложнения возникают у 3-10% больных и, как правило, связаны с попаданием микросфер в соседние органы. Летальность не превышает 3% и в основном имеет место у больных с распространенным тромбозом воротной вены, тяжелым циррозом печени. В отдаленные сроки у 5-7% пациентов развивается лучевое повреждение печени в виде фиброза или склерозирующего холангита.

Больных выписывают из клиники через 1-2 сут, так как постэмболизационный синдром слабо выражен или отсутствует. Поскольку  $^{90}\text{Y}$  не выделяется наружу (с дыханием, мочой и т.д.), а полностью теряет активность в печени, не выходя за пределы микросфер, пациенты «радиационно» безопасны для окружающих.

В отличие от методов химиотерапии, объективный ответ на лечение оценивают не через 1, а через 2-3 мес. после РЭ. Он наблюдается по данным КТ у 35-50%, по данным ПЭТ у 80-90% пациентов. Медианы Вж больных ГЦР находятся в пределах 10-23 мес. в зависимости от объема опухоли, стадии цирроза печени, наличия тромбоза воротной вены, а показатели 2-летней Вж 20-30%. Сравнительный анализ показал, что эффективность РЭ, *Литиодол-ХЭ* и *DEB-ХЭ* примерно одинакова, однако РЭ обеспечивает лучшее качество жизни пациентов, не требуя многократных госпитализаций и ангиографических вмешательств.

РЭ в целом хорошо переносится больными даже с субтотальным поражением печени метастазами колоректального рака. Положительный эффект лечения наблюдается у 60-90% пациентов, а СПЖ составляет 13-16 мес.; при химиорефрактерных метастазах

медианы Вж составляют от 8 до 14 мес., а 2-летняя Вж 20-30%.

После РЭ нейроэндокринных метастазов уменьшение опухолевых маркеров, симптоматический и рентгенологический ответы наблюдаются у 40-50% больных, СПЖ составляет 30 мес., а 1- и 3-летняя Вж 100% и 57%. Результаты лечения других морфологических форм выглядят пока скромно: СПЖ при холангиокарциноме 12-15, метастазах рака молочной железы 7-12, меланомы 10 мес.

В целом, РЭ еще не нашла широкого практического применения и используется лишь в специализированных клиниках. Процедура осуществления РЭ представляется технически сложной и требует тщательного соблюдения мер радиационной безопасности. Существенным ограничением является высокая цена радиоизотопа. При решении этих проблем, а также по мере совершенствования технологии, РЭ может стать одним из наиболее эффективных методов локорегионарного лечения новообразований печени.

**Пред- и послеоперационные процедуры.** Вопрос, выполнять ли тот или иной вид ХЭ перед резекцией печени, остается открытым. Сокращение объема опухоли после ХЭ наблюдается часто, однако многие связывают это не с истинным уменьшением за счет некроза, а со снижением кровенаполнения гиперваскулярного очага. Что касается снижения интраоперационной кровопотери, то большинство авторов отмечает, что этот эффект нивелируется необходимостью разделять спайки между печенью и соседними органами, образовавшимися вследствие предоперационной процедуры. Отдаленные результаты резекции печени, выполненной после ХЭ и РЭ, также оказались не лучше, чем в контрольных группах, поэтому большинство исследователей считает, что они не показаны при заведомо резектабельном поражении независимо от его размера. Другая ситуация у больных, ожидающих трансплантации печени. ХЭ и РЭ позволяют прекратить или замедлить рост ГЦР, что дает дополнительное время (5-10 мес.) для подбора донорского органа.

Выполнение курабельной резекции печени бывает невозможным или очень рискованным из-за возможного развития послеоперационной печеночной недостаточности, если предполагаемый остающийся объем печени очень мал. Необходимо, чтобы последний составлял не менее 30% при нормальной и 40% при нарушенной функции печени (сопутствующий цирроз, предшествующая химиотерапия). В связи с этим была предложена методика механической эмболизации ветви (как правило, правой) воротной вены, в которой локализуется опухоль. Процедура приводит к некоторому уменьшению злокачественного поражения с содержащей его долей печени, одновременно вызывая викарную гипертрофию оставшейся (левой) доли. Через 1 мес. эта гипертрофия достигает необхо-

димого объема, и больного оперируют со значительно меньшим риском.

В литературе нет единого мнения о целесообразности адьювантной терапии после курабельной резекции печени, хотя большинство исследователей склоняется в пользу ее проведения. Адьювантные ХИПА и Липиодол-ХЭ могут уменьшить число внутрипеченочных рецидивов или отсрочить их появление, тем самым улучшая показатели Вж. С другой стороны, многие исследователи не видят положительных эффектов такой терапии ни при ГЦР, ни при холангиокарциноме. По нашим данным, адьювантная Липиодол-ХЭ без окклюзирования печеночной артерии при ГЦР удлиняет безрецидивный период с 9 до 14 мес. ( $p=0,1$ ).

При отсутствии противопоказаний все упомянутые методы используют и при лечении нерезектабельного послеоперационного рецидива. По нашим данным, такая терапия позволяет добиться продления жизни больных на 12-18 мес.

Таким образом, методы регионарной терапии играют весьма важную, а нередко и ведущую роль в лечении злокачественных опухолей печени.

## ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

ХИ и Эмб при опухолях головного мозга являются небезопасными процедурами и применяются в основном в специализированных нейрохирургических учреждениях. Тем не менее, получены неплохие результаты при различных морфологических формах первичных и метастатических опухолей. Как правило, ХИ является компонентом комбинированного лечения, включающего системную химиотерапию и облучение. Эмб используют в основном в качестве предоперационной процедуры.

ХИ и ХЭ успешно применяются в комбинированном лечении злокачественных опухолей орофарингеальной зоны. По нашим данным, общая эффективность последовательного использования ХИ и облучения составляет 57% (в том числе 10% полных ответов). Если ХИ дополняли Эмб питающих сосудов, то этот показатель увеличивается до 84%; показатели 1- и 2-летней Вж составляют 76% и 50%.

В целом, данные литературы и наши собственные результаты свидетельствуют об эффективности рентгеноэндоваскулярных вмешательств в комбинированном лечении опухолей головы и шеи. Рациональность регионарной терапии заключается в замедлении местного роста опухоли, потенциальном уменьшении частоты рецидивов, уменьшении распространения опухолевых клеток во время последующего лечения.

## ОПУХОЛИ ЛЕГКОГО

При первичном и метастатическом раке легкого опыт применения методов рентгеноэндоваскулярного воздействия пока небольшой. Экстренную Эмб бронхиальных артерий используют для остановки

легочного кровотечения. ХИ в бронхиальные артерии, соответствующие злокачественному поражению, вызывает положительный ответ на лечение у 50-92% больных и способствует увеличению резектабельности; показатели Вж находятся в процессе изучения. ХИ, как правило, комбинируют с лучевой терапией. Перспективной, но недостаточно изученной представляется комбинация лучевой терапии с ХЭ бронхиальных артерий и последующей хирургической операцией. Интересным, но также не являющимся общепринятым, является метод селективной ХЭ ветвей легочной артерии, питающих новообразование легкого, смесью химиопрепарата с липиодолом и микросферами.

## ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Современные ангиографические инструменты позволяют без осложнений выполнять катетеризацию таких небольших сосудов, как внутренняя и латеральная грудные артерии, через которые и проводят ХИ опухолей молочной железы. При наличии множественных мелких источников кровоснабжения катетер устанавливают на уровне внутренней грудной артерии, а на время ХИ на руке дистальной отхождения латеральной грудной артерии накладывают и раздувают манжетку. ХИ часто комбинируют с лучевой терапией; последнюю начинают на следующий день после ангиографической процедуры.

По данным литературы, ХИ способствует стабилизации роста или уменьшению объема местнораспространенного, неоперабельного и рецидивного рака молочной железы и может успешно использоваться как элемент комбинированного лечения. Ограничением метода является постепенно наступающая окклюзия питающих артерий, не позволяющая проводить более 304 курсов лечения.

В нашей клинике разработан способ паллиативного лечения воспалительной формы рака молочной железы, заключающийся в последовательной комбинации 2-недельной системной химиотерапии, затем Липиодол-ХЭ, и далее (через 1-3 сут.) лучевой терапии. Установлено, что масляный химиоэмболизат хорошо накапливается в опухоли, способствуя пролонгированному воздействию на ее клетки. Результаты, полученные к настоящему времени, расцениваем как обещающие: большая часть пациенток жива в сроки от 4 мес. до 9 лет (в среднем 4 года), СПЖ умерших составила 30 мес., а показатели прямой 1-, 2- и 3-летней Вж 93, 80 и 37%.

## РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Одной из нерешенных проблем клинической онкологии является лечение аденокарциномы (протокового рака) головки поджелудочной железы. Несмотря на успехи хирургии, рутинное выполнение гастропанкреатодуоденальной резекции с широкой лимфодиссекцией, сосудистой резекцией и рекон-

струкцией, показатели СПЖ продолжают колебаться в пределах 12-20 мес., а 5-летняя выживаемость составляет не более 5%.

*ХИ* в чревную или верхнюю брыжеечную артерии используется в течение 20 лет. Было отмечено, что у ряда больных *ХИ* способствует уменьшению болевого синдрома и замедлению роста опухоли. С появлением новых химиотерапевтических препаратов, в первую очередь гемцитабина, результаты лечения неоперабельных больных несколько улучшились: СПЖ увеличилась с 5-7 до 10-14 мес. Однако даже при *ХИ* в опухоль попадает весьма небольшое количество химиопрепарата, и улучшение выживаемости связано скорее всего с замедлением метастазирования, в частности в печень.

С целью создания максимальной концентрации гемцитабина и пролонгации его контакта с клетками опухоли поджелудочной железы мы предложили метод *Липиодол-ХЭ*, заключающийся в селективном введении масляной суспензии в артерии, питающие опухоль, у больных с местнораспространенным нерезектабельным протоковым раком. Показатель СПЖ у больных с гиповаскулярной опухолью составил 11, с гиперваскулярной 18 мес. Кроме этого, у ряда больных использовали традиционную *ХИ* и ее комбинацию с *Липиодол-ХЭ*. Анализ результатов лечения (пациенты были стратифицированы) показал, что частичный ответ на лечение при *ХИ*, *Липиодол-ХЭ* и комбинации *ХЭ*+ *Липиодол-ХЭ* составил 30, 40 и 30%, а СПЖ 15, 14 и 18 мес. ( $P>0,05$ ). Учитывая неплохие полученные результаты, продолжаем исследование прогностических факторов и необходимости индивидуального выбора лечения.

Применяемая в нашей клинике схема комбинированного рентгеноэндоваскулярного и хирургического лечения аденокарциномы поджелудочной железы (предоперационная *Липиодол-ХЭ* + гастропанкреатодуоденальная резекция + регионарная адьювантная *ХИ*) позволила увеличить СПЖ пациентов с III стадией опухоли с 9 (контроль) до 22 мес.

## ОПУХОЛИ ПИЩЕВОДА, ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА

Ангиографическую *Эмб* используют в основном в экстренных случаях для остановки опухолевого кровотечения. Плановые рентгеноэндоваскулярные вмешательства применяются нечасто. При раке пищевода имеются единичные сообщения о предоперационной *Эмб* селезеночной и желудочных артерий для так называемой «тренировки» будущего пищеводно-кишечного анастомоза. *ХИ* в щито-шейные, левую желудочную и нижнюю диафрагмальную артерии способствуют уменьшению опухолевой неоваскуляризации.

Проведение 1-2 циклов *ХИ* в чревный ствол или левую желудочную артерию вызывают стабилизацию или уменьшение размеров опухоли желудка у 38-85%

больных, что позволяет выполнить радикальную операцию с меньшим числом осложнений и снижением частоты рецидивов в 1,5-2 раза. У пациентов с нерезектабельным поражением СПЖ возрастает с 3 до 13 мес.

Мы используем как традиционную *ХИ*, так и разработанный в Центре метод *Липиодол-ХЭ*, при котором химиомасляную суспензию вводим селективно в левую и/или правую желудочные артерии. При наличии метастазов в печени одновременно выполняем *ХИ* или *Липиодол-ХЭ* печеночной артерии. Клиническая эффективность метода находится в стадии изучения, но первые результаты выглядят многообещающими: уменьшение размеров опухоли имеет место у всех и составляет 15-35%, уменьшение образования до резектабельных размеров наблюдается примерно у 1/3 больных.

Имеются единичные сообщения о применении *ХИ* и *ХЭ* при раке толстой кишки. Предоперационная *ХИ* в брыжеечные артерии теоретически может улучшить абластичность последующей резекции и снизить частоту как местных рецидивов, так и метастазов в печень. *Липиодол-ХЭ* сигмовидных и прямокишечных артерий способствует разрешению кишечной непроходимости и уменьшению числа метастазов в регионарных лимфатических узлах. Однако небольшое число наблюдений не позволяет в настоящее время рекомендовать эти методы в широкую клиническую практику.

## РАК ПОЧКИ

Одним из первых рентгеноэндоваскулярных вмешательств в онкологии была именно *Эмб* при раке почки. Авторы предполагали, что деваскуляризация новообразования вызовет значительное уменьшение опухоли перед операцией, улучшит абластику вмешательства, усилит иммунный ответ организма за счет полного или частичного некроза злокачественной ткани. Процедура была весьма популярна в 1980-х гг.

К сожалению, с накоплением опыта оказалось, что ожидаемые положительные эффекты подтверждаются лишь частично. С развитием хирургии стало очевидным, что в большинстве случаев возможно удаление опухоли почки любых, даже очень больших размеров, в том числе при наличии опухолевого тромба в почечной и нижней полой венах. Проведенные в нашем Центре на большом материале исследования отдаленных результатов *Эмб* и *ХЭ* почечной артерии показали отсутствие значимого улучшения показателей выживаемости после этих процедур, выполненных как в предоперационном, так и паллиативном режиме у больных раком почки. Однако *Эмб* и *ХЭ* сохраняют свою роль в купировании таких осложнений, как макрогематурия и выраженный болевой синдром. *РЭ* почечной артерии пока не нашла место в клинической практике.

## ОПУХОЛИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Эмб широко используется для остановки опухолевого кровотечения при раке матки и мочевого пузыря. Плановые эндоваскулярные вмешательства представляют селективную *ХИ* в передние порции внутренних подвздошных артерий или, предпочтительнее, в их органные ветви: соответственно маточные или мочепузырные. Как правило, *ХИ* в этих случаях является компонентом комбинированного лечения, включающего лучевую терапию. Селективное введение химиопрепаратов способствует снижению общей токсичности лечения. За счет остановки хронического кровотечения улучшаются условия для проведения химиолучевого лечения. Уменьшение объема опухоли шейки матки дает техническую возможность осуществления полноценного внутривенного облучения.

Что касается отдаленных результатов, то показатели выживаемости как оперированных, так и неоперированных больных по сравнению с контрольными группами достоверно не увеличиваются: возможно, из-за недостаточной эффективности рентгеноэндоваскулярных методов, а возможно, из-за большой продолжительности жизни этих пациентов при любом виде терапии. Кроме этого, при проведении комбинированного лечения трудно выделить вклад одного из методов в общий результат.

## ОПУХОЛИ КОСТЕЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Предоперационная *ХИ* широко используется в лечении различных сарком нижних конечностей. Достигнутое в результате уменьшение опухоли позволяет выполнить органосохраняющую операцию. При остеосаркоме у детей безметастатический период после комбинированного лечения «*ХИ* + операция + адъювантная химиотерапия» увеличивается с 16 до 60 мес., а 5-летняя выживаемость с 36% до 68%. Улучшаются эти показатели и при саркоме Юинга, а также при других злокачественных опухолях мягких тканей.

При опухолях костей показаниями к *Эмб/ХЭ* являются: профилактика массивного интраоперационного кровотечения, необходимость уменьшения объема

опухоли перед дальнейшим лечением (резекцией, облучением, системной химиотерапией), купирование упорного болевого синдрома.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, методы рентгеноэндоваскулярной терапии могут играть важную, а иногда и ведущую роль в лечении онкологических заболеваний. Крайне важно, что эти методы в большинстве случаев могут применяться не как альтернатива, а как компонент комбинированного воздействия на опухоль. Мы разделяем точку зрения авторов, которые считают, что методы, используемые современной онкологией, можно подразделить следующим образом: хирургия, системная и таргетная терапия, лучевая терапия, интервенционная радиология.

К сожалению, в нашей стране методы интервенционной радиологии в онкологии используются недостаточно широко. К примеру, многие крупные онкологические учреждения не имеют ангиографической аппаратуры и соответствующих специалистов, а во многих возможности рентгеноэндоваскулярных методов используются от случая к случаю и лишь при определенных нозологических формах и локализациях опухолей. В нашем Центре (260 коек, в том числе 110 хирургических) на двух ангиографических комплексах выполняется около 1500 вмешательств в год (не считая РЧА, крио- и других внесосудистых процедур), или 35-40 в неделю. Осуществляем весь спектр перечисленных выше лечебных манипуляций и готовы к выполнению новых, в которых появится потребность клиники. Специалисты интервенционной радиологии самостоятельно ведут или активно участвуют в ведении больных. Тесное сотрудничество с врачами всех отделений привело к тому, что они ни в коем случае не противопоставляют нас себе, а воспринимают как коллег, готовых прийти на помощь как в экстренных ситуациях, так и в проблемах улучшения результатов лечения онкологических больных.

Более детальное изложение рентгеноэндоваскулярных, локальных и внесосудистых методов интервенционной радиологии представлено в монографии под редакцией А.М. Гранова и М.И. Давыдова [1].

### Сокращения:

Вж – выживаемость

ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

ИР – интервенционная радиология

КТ – компьютерная томография

РЭ – радиоэмболизация

СПЖ – средняя продолжительность жизни

ХИ – химиоинфузия

ХЭ – химиоэмболизация

Эмб – эмболизация

DEB – drug-eluting beads

## Список литературы

Гранов А.М., Давыдов М.И., гл. ред. Интервенционная радиология в онкологии: пути развития и технологии. – СПб.: Фолиант, 2013. – 560 с.