



**Д.В. Комов  
Е.В. Рощин  
И.Б. Гуртовая**

**ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ  
ПЕРВИЧНОГО И  
МЕТАСТАТИЧЕСКОГО  
РАКА ПЕЧЕНИ**

**«ТРИАДА-Х»**

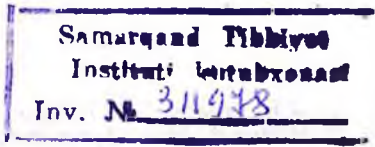
616-006

к 630

Д.В. Комов, Е.В. Роцин, И.Б. Гуртовая

кд

# ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПЕЧЕНИ



Москва, 2002  
«Триада-Х»

**Комов Д.В., Рошин Е.В., Гуртовая И.Б.**  
**Лекарственное лечение первичного и метастатического рака печени.** — М.: «Триада-Х», 2002. — 160 с.

ISBN 5-8249-0050-7

Книга обобщает имеющиеся в отечественной и зарубежной литературе данные по применению химиотерапии для лечения злокачественных новообразований печени, а также содержит результаты работы самих авторов по этой проблеме.

Наряду со сведениями по этиологии, патогенезу, клинике в монографии излагаются особенности лекарственного лечения при первичном раке печени и при различных формах метастатического поражения (раке молочной железы, раке желудка, колоректальном раке).

Детально рассматриваются схемы химиотерапии и методы ее проведения. Приводятся данные о результатах лечения, осложнениях и побочных реакциях.

Книга рассчитана на врачей онкологов и может представлять интерес для гепатологов.

ISBN 5-8249-0050-7

- © Д.В. Комов, Е.В. Рошин, И.Б. Гуртовая, 2002  
© Издательство «Триада-Х», 2002  
© Оформление — «Издательский дом «Успех», 2002

ISBN 5-8249-0050-7



9 785824 900507 >

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>ПЕРВИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ</b>	
[Комов Д.В., Роцин Е.М., Гуртовая И.Б.] .....	7
Общие сведения .....	7
Классификация первичного рака печени .....	9
Химиотерапия первичного рака печени .....	13
<b>СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ</b> .....	21
Длительная регионарная химиотерапия у больных первичным раком печени .....	21
Результаты монокимиотерапии больных первичными злокачественными новообразованиями печени .....	24
Результаты полихимиотерапии больных первичными злокачественными новообразованиями печени .....	25
Результаты изучения продолжительности жизни больных .....	26
<b>МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ</b>	
[Роцин Е.М., Гуртовая И.Б., Комов Д.В.] .....	28
Общие сведения .....	28
Лекарственное лечение больных с метастазами в печень колоректального рака, рака желудка и поджелудочной железы .....	31
<b>СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ</b> .....	39
Результаты длительной регионарной химиотерапии у больных с метастазами в печень рака прямой и ободочной кишок, рака желудка и поджелудочной железы .....	39
Результаты регионарной внутрпеченочной химиотерапии у больных раком желудка с метастазами в печень .....	44
Результаты регионарной внутрпеченочной химиотерапии у больных с метастазами рака поджелудочной железы в печень .....	46
Химиотерапия у больных с метастазами рака молочной железы в печень .....	47
<b>СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ</b> .....	52
Регионарная химиотерапия у больных с метастазами рака молочной железы в печень .....	52



## **ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ**

[Гуртовая И.Б., Виршке Э.Р., Кучинский Г.А., Роцин Е.М.]	64
Общие сведения	65
<b>СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ</b>	70
Критерии отбора больных для исследования	70
Критерии исключения больных	70
Методики химиоэмболизации (ХЭ)	71
Результаты химиоэмболизации адриамицином, фарморубицином у больных первичными и метастатическими злокачественными новообразованиями печени	73
Результаты предклинических испытаний комплекса доксорубицин-эстрон и альфа-фетопротеина сыворотки крови человека у больных раком печени	77
Результаты предклинических испытаний комплекса доксорубицин-эстрон	79
Тройной комплекс доксорубицин-эстрон-альфа-фетопротеин	97
Ангиографические критерии оценки эффективности химиоэмболизации у больных первичными и метастатическими опухолями печени	110
<b>ОСЛОЖНЕНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕГИОНАРНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПЕЧЕНИ</b>	
[Роцин Е.М., Гуртовая И.Б., Виршке Э.Р.]	118
Собственно побочные токсические реакции и осложнения длительной регионарной химиотерапии	118
Осложнения, связанные с постановкой и извлечением катетера	122
Осложнения, связанные с введением в систему печеночной артерии цитостатиков	126
Облитерация печеночной артерии	129
Практические рекомендации по наблюдению за больными, получающими длительную регионарную внутripеченочную химиотерапию	132
Практические рекомендации по наблюдению за больными, которым проводится процедура химиоэмболизации опухолевых сосудов печени	136
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>	137

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что первичные опухоли печени составляют не более 2—3% в структуре онкологических заболеваний, изучение этой проблемы остается одной из важнейших задач современной онкологии. В связи с объективными трудностями ранней диагностики, радикальная операция к моменту установления диагноза возможна лишь у 10—15% больных.

Иначе обстоит дело с метастатическими поражениями печени. Эта патология встречается в клинике часто. Практически у каждого третьего онкологического больного, независимо от первичной локализации опухоли, обнаруживаются метастазы в печень (Д.В. Комов, М.Ш. Израелашвили, 1990). Средняя продолжительность жизни больных при нелеченных метастазах в печень составляет 2—6 месяцев (А.М. Гранов, А.Е. Борисов, 1986). При этом только 7% больных живут более 1 года.

Если раньше к больным с неоперабельными первичными опухолями печени и к больным с метастазами опухолей любых локализаций в печень относились как к инкурабельным, то за последние 10 лет картина изменилась. Помимо хирургического лечения, которое может быть предпринято у больных на ранней стадии заболевания, все чаще применяется лекарственная терапия. Химиотерапия злокачественных новообразований печени — одна из самых актуальных и малоизученных глав современной клинической онкологии. Неоперабельные больные первичными злокачественными новообразованиями печени обречены, появление метастазов в печени при опухолях различных первичных локализаций, в том числе при аденокарциноме толстой кишки, молочной железы — наиболее пессимистический вариант течения болезни.

Системная химиотерапия при лечении больных первичным раком печени не оказывает заметного влияния на продолжительность жизни этих пациентов. В настоящее время можно констатировать, что, назначая системную химиотерапию больным первичным раком печени, онкологи общей сети лишь ее «обозначают», не надеясь, что она принесет пользу пациенту; это положение можно отнести и к больным с метастазами рака желудка, ободочной и прямой кишок в печень. Разрабатываются и изучаются новые схемы химиотерапии для лечения подобных больных. Особое внимание ученые и клиницисты придают регионарной химиотерапии злокачественных новообразо-

ваний печени, т.к. исследования последних лет показали преимущество этого метода перед системной химиотерапией.

Метод регионарной химиотерапии, который может быть использован как в виде длительных инфузий в печеночную артерию, так и в виде одномоментной химиозмболизации — одно из перспективных направлений в лечении больных злокачественными новообразованиями печени. Регионарная химиотерапия создает предпосылки для решения одной из важнейших задач химиотерапии солидных опухолей, а именно — добиться максимального повреждения опухолевых клеток при минимальных общих токсических реакциях. Выбор метода регионарной химиотерапии основывается на результатах ангиографического исследования. Высокая степень васкуляризации опухоли и доступность долевого артерия печени для их селективной катетеризации позволяют проводить химиозмболизацию (методу химиозмболизации печени будет посвящена отдельная глава). Недоступность долевого артерия в сочетании с высоким уровнем васкуляризации опухоли — показание к длительной регионарной химиотерапии. Аваскулярность опухоли и недоступность долевого артерия — основание для отказа от химиотерапии. Более обоснованной считается инфузия цитостатика в печеночную артерию, т.к. опухолевые сосуды происходят, в основном, из ранее существовавших артериальных, а не венозных сетей (B. Warren, 1979). Теоретические предпосылки принципиального преимущества внутриартериальной химиотерапии были разработаны Eskman, Chen и Gross (1980). Ангиографические исследования J.W. Gyves (1982) показали, что по мере роста опухолевого узла, новая капиллярная сеть, питающая опухоль, развивается по ее периферии. Таким образом, центральная часть опухоли оказывается гиповаскулярной, а периферическая — гипervasкулярной по сравнению с нормальной печеночной паренхимой, что играет существенную роль при разработке методов регионарной химиотерапии.

## ПЕРВИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

### Общие сведения

Первичный рак печени составляет по среднестатистическим данным не более 2—3% среди всех онкологических заболеваний (E. Silverberg, 1985). В большинстве развитых стран первичный рак печени является одним из редких видов опухолей. В остальных в экономическом отношении регионах эта патология встречается чаще и нередко занимает одно из первых мест среди опухолей различных локализаций. В этих странах частота первичного рака печени определяется расовой принадлежностью и социально-бытовыми условиями. Особенно это заметно в некоторых странах Африканского континента. Как указывает М. Kew (1981), удельный вес гепатоцеллюлярного рака среди онкологических заболеваний в странах Азии и Африки достигает 50%. В Зимбабве заболеваемость составляет почти 65 на 100 тыс населения (H. Falk, 1982). По некоторым данным заболеваемость раком печени в мире за год достигает 1 млн; столько же больных умирает от него (253, 199, 98, 254). В течение 1 года после установления диагноза гепатоцеллюлярного рака умирают 77% больных (66).

Женщины заболевают реже мужчин. Заболеваемость мужчин гепато- и холангиоцеллюлярным раком в России и некоторых странах СНГ в 1992 г. составила 6,8 на 100 тыс населения; женщин — 4,7 на 100 тыс населения. Средний возраст заболевших мужчин — 63,4 года; женщин — 68 лет (Е.М. Аксель, В.В. Двойрин, Н.Н. Трапезников, 1994). В литературе встречаются сообщения о более благоприятном течении заболевания у лиц женского пола (51, 108, 128).

Этиология и патогенез первичного рака печени до настоящего времени не достаточно выяснены. По мнению большинства ученых существует связь между вирусом гепатита В и развитием рака печени. У больных первичным раком печени частота обнаружения в крови австралийского антигена составляет от 23 до 70%. Учитывая эти данные, носители вируса гепатита В могут быть отнесены к контингентам риска повышенной заболеваемости раком печени. Механизм поражения клеток печени вирусом гепатита В остается неясным. Австралийский антиген с высокой частотой обнаруживается при хронических гепатитах и циррозе печени. Возможно, что вирус ответственен лишь за промежуточную фазу процесса — развитие макронодулярного цирроза.



Увеличение заболеваемости гепатоцеллюлярным раком в Японии за последние 20 лет ученые связывают с распространением вируса гепатита С. Случаев возникновения гепатоцеллюлярного рака после перенесенного гепатита С по данным последних исследований оказалось меньше среди лиц, у которых под воздействием терапии интерфероном, отмечена стойкая нормализация уровня АЛТ-сыворотки. S. Lino считает, что при лечении больных гепатитом С следует обращать особое внимание на снижение уровня АЛТ-сыворотки, т.к. именно этот показатель скорее всего имеет определяющее значение в возникновении гепатоцеллюлярного рака на фоне перенесенного гепатита С (1998).

Одним из этиопатогенетических факторов для первичного рака печени на основании многочисленных исследований следует считать афлатоксин. В результате эпидемиологических исследований было убедительно доказано, что в зонах, где выше процент образцов пищи, пораженных афлатоксином, наблюдается более высокая заболеваемость первичным раком печени. Факторами риска являются алкоголизм и цирроз печени, применение оральных контрацептивов, анаболических гормонов (83, 67), воздействие соединений тория, винилхлорида. К факультативному предраку с полным основанием можно отнести описторхоз (А.А. Шайн, 1978).

Роль некоторых факторов, таких как вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус гепатита G, алкоголь, табакокурение в развитии гепатоцеллюлярного рака, исследовалась Chiesa R. и соавт. (2000). Выявлена связь между возникновением гепатоцеллюлярного рака и вирусом гепатита В и С, а также употреблением алкоголя (более 80 г в день). Как считают авторы, вирус гепатита G и курение табака не оказывают воздействия на развитие гепатоцеллюлярного рака.

В другой работе, на основании анализа историй болезни 333 пациентов с гепатоцеллюлярным раком, также исследовалось влияние табака и алкоголя на развитие рака печени. Была установлена определенная дозозависимая связь между курением табака (2 пачки и более в день) и развитием рака печени. Эта зависимость была выражена сильнее у лиц без признаков хронического гепатита В и С. Злоупотребление спиртными напитками также увеличивает риск возникновения рака печени (Kuper H., 2000).

У больных гепатоцеллюлярным раком цирроз печени, по данным разных авторов, встречается с частотой от 13 до 89% (75, 235, 48, 80, 164, 110, 201). По мнению большинства ученых сопутствующий цирроз ухудшает прогноз заболевания (268, 275, 92).

В исследовании бельгийских онкологов анализировались характеристики 154 больных гепатоцеллюлярным раком с сопутствующим циррозом и без него. Среди больных с циррозом чаще встречались пожилые мужчины. У этих пациентов наблюдалась мультицентрическая форма роста опухоли, очаги, как правило располагались в левой

доле печени. У больных с сопутствующим циррозом антитела к вирусу гепатита С определялись в 55% случаев, у 31% больных тест на наличие Hbs-антигена был положительным. У больных без цирротических изменений лишь в 6 случаях выявлены антитела к вирусу гепатита С. Повышение уровня АФП-сыворотки также чаще встречалось у больных с циррозом. Повышение уровня АФП было ассоциировано с наличием антител к вирусу гепатита С, в то же время такой зависимости не выявлено для маркеров к вирусу гепатита В (Van-Roeu G., 2000).

Клиническая картина при первичном раке печени весьма разнообразна. Болезнь часто начинается исподволь и быстро приводит к летальному исходу. В течении первичного рака печени выделяют 3 периода — скрытый (продромальный), период выраженных синдромов и терминальный.

От появления первых признаков болезни до установления диагноза проходит, в среднем, 12 месяцев. Длительность болезни до начала клинических симптомов составляет 2—3 года (40, 117).

Существует значительное число клинических классификаций первичного рака печени. С точки зрения клиницистов одной из наиболее удачных является классификация В.С. Шапкина (1970). Согласно этой классификации, первичный рак печени может протекать в виде типичного (гепатомегалическая форма), рака-цирроза, осложненного рака, маскированного или метастатического рака и бессимптомного, скрыто-протекающего. Чаще наблюдается сочетание проявлений различных форм первичного рака печени с преобладанием симптоматики одной из его разновидностей.

У 35—95% больных злокачественными новообразованиями печени отмечается повышение уровня АФП-сыворотки (3, 78, 88). Китайские ученые (254) сравнили клинические симптомы заболевания у 606 пациентов с нормальным и повышенным уровнем АФП. 83 пациента получили хирургическое лечение, 166 больных лечили митомицином и/или адриамицином системно, внутриартериальная эмболизация была произведена 195 больным, 162 пациента получали симптоматическую терапию. Средняя продолжительность жизни больных при опухолях, диаметром не более 5 см ( $n = 199$ ) с нормальным уровнем АФП (не более 20 нг/мл) составила 24,6 мес, при повышении уровня АФП от 20 до 10000 нг/мл — от 20,6 мес до 5,2 мес, соответственно. Считается, что повышенный уровень АФП при раке печени имеет не только диагностическое значение, но и влияет на прогноз заболевания, значительно ухудшая его (Е.М. Рощин, 1996).

## **Классификация первичного рака печени**

В нашей стране принята гистологическая классификация первичных злокачественных новообразований печени, предложенная ВОЗ в 1983 году.

Согласно этой классификации все первичные злокачественные опухоли печени могут быть подразделены на :

1. Эпителиальные опухоли:
  - гепатоцеллюлярный рак;
  - холангиоцеллюлярный рак;
  - цистаденокарцинома желчных протоков;
  - смешанный гепатохолангиоцеллюлярный рак;
  - гепатобластома;
  - недифференцированный рак.
2. Неэпителиальные опухоли:
  - инфантильная гемангиоэндотелиома;
  - гемангиосаркома;
  - эмбриональная саркома;
  - другие.
3. Различные другие виды опухолей:
  - тератома;
  - карциносаркома;
  - другие.
4. Неклассифицируемые опухоли.
5. Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей.

Чаще всего в клинической практике встречается гепатоцеллюлярный и холангиоцеллюлярный рак.

Гепатоцеллюлярный рак (гепатома, печеночно-клеточный рак, злокачественная гепатома) — составляет 58—76% всех первичных злокачественных опухолей печени. Опухоль представлена клетками, напоминающими гепатоциты. Чаще встречается у мужчин. По классификации ВОЗ выделяют ацинарный, компактный, скirrosный варианты опухоли. Редко встречается фиброламеллярный вариант гепатоцеллюлярного рака — опухоль с грубой коллагеновой стромой. Впервые фиброламеллярный гистологический тип гепатоцеллюлярного рака был описан в 1976 г Peters R. (54, 271, 97). В основном этот вариант опухоли бывает у лиц юношеского и молодого возраста, чаще у женщин. В отличие от других форм гепатоцеллюлярного рака при фиброламеллярном варианте оправданной считается активная хирургическая тактика даже при распространенной стадии болезни. Гепатоцеллюлярный рак довольно часто сочетается с циррозом печени. Важной характеристикой гепатоцеллюлярного рака является степень дифференцировки. Различают 4 степени дифференцировки по К. Лапишу и В. Серову (1989):

- 1 степень — клетки опухоли высокодифференцированы и напоминают нормальные гепатоциты.
- 2 степень — (умеренно дифференцированный гепатоцеллюлярный рак) — ядра опухолевых клеток более крупные и гиперхромные по сравнению с нормальными гепатоцитами, цитоплазма час-

то содержит гликоген и желчные пигменты. Клетки опухоли часто формируют трубочки и ацинусы.

- 3 степень дифференцировки подразумевает еще более крупные клетки, с более ярко выраженной гиперхромией, ядерно-цитоплазматическое отношение увеличивается, цитоплазма менее ацидофильна. Трабекулярный рост опухолевых клеток нарушен, клетки часто расположены изолированно.
- 4 степень дифференцировки (недифференцированный гепатоцеллюлярный рак) — опухолевые клетки с большими ядрами, цитоплазма имеет базофильную окраску, опухолевые клетки почти никогда не образуют трабекулы.

У больных с высокодифференцированными опухолевыми клетками прогноз заболевания, как правило, лучше, однако некоторые авторы считают, что степень дифференцировки опухоли не оказывает влияния на продолжительность жизни больных первичным раком печени (120, 250).

Холангиоцеллюлярный рак (холангиома, рак внутривнутрипеченочных желчных протоков, холангиокарцинома, злокачественная холангиома) составляет 7—35% случаев злокачественных новообразований печени. Опухоль состоит из клеток, напоминающих эпителий желчных протоков. С одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин. Наиболее часто заболевают люди в возрасте 50—70 лет (15, 19, 21). В отличие от гепатоцеллюлярного рака редко сочетается с циррозом печени.

При холангиоцеллюлярном раке обнаруживается вне- и внутриклеточная слизь. В отличие от гепатоцеллюлярного варианта отсутствуют внутриклеточные скопления желчного пигмента.

Остальные вышеперечисленные виды первичных злокачественных опухолей печени относятся к редким заболеваниям. В печени также могут встречаться опухоли, имеющие строение карцином, опухолей надпочечников, хорионэпителиомы.

Макроскопически первичный рак печени подразделяется на массивную, узловую и диффузную форму.

При массивной форме первичного рака печени опухоль может быть представлена одним крупным узлом, т.н. массивная простая форма, либо одним крупным узлом с метастазами по периферии (массивная форма с саттелитами).

При узловой форме обнаруживают несколько узлов в печеночной паренхиме. Чаще эти узлы располагаются в правой доле печени.

Диффузная форма первичного рака печени чаще всего возникает на фоне цирротических изменений и встречается реже массивной и узловой форм.

В исследованиях Д.М. Панахова (1997) показано, что 5-летняя выживаемость среди радикально оперированных больных при массивном росте опухоли составила 37,1%, при узловой форме роста — 23,6%.

После химиотерапии годовичная выживаемость при массивной форме роста составила 26,8%, при узловой — 9,9%, при диффузной — 0.

Лечение первичного рака печени представляет собой одну из сложных и нерешенных проблем современной онкологии. К сожалению, большинство больных с этой опухолевой патологией поступает в стационары в фазе диссеминации опухолевого процесса, когда лечение носит симптоматический характер. Это связано как с объективными трудностями диагностики из-за отсутствия патогномичных признаков заболевания и выраженных функциональных изменений вследствие огромных резервных возможностей печени, так и с недостаточным знакомством врачей общей лечебной сети с этой редкой опухолевой патологией. Чрезвычайно важным моментом при лечении больных злокачественными опухолями печени является динамика нарастания основных клинических проявлений опухолевого поражения печени. Появление таких симптомов как гипертермия, боли в правом подреберье, озноб — свидетельствует о «запущенности» опухолевого процесса, и следовательно, говорит о значительном объеме замещения опухолью нормальной печеночной паренхимы.

На момент установления диагноза первичного рака печени внепеченочные метастазы определяются у 25% больных (172, 214, 169, 126, 160). Больные, не получающие никакого лечения, кроме симптоматического, живут не более 6 месяцев с момента установления диагноза (51, 209, 196, 115, 199). По-прежнему единственным радикальным методом лечения считается оперативный. Однако резектабельность при первичном раке печени остается одной из самых низких и составляет по данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН не более 10—15% (Г.А. Кучинский, Э.Р. Виршке, Е.М. Рощин, Б.И. Долгушин, Д.В. Ковов, 1995). Следует отметить большое число как интра-, так и послеоперационных осложнений и высокую послеоперационную летальность после вмешательств, производимых по поводу первичных опухолей печени. Летальность после радикальных операций по поводу первичных злокачественных опухолей печени варьирует в широких пределах — по данным различных авторов — от 6 до 36% (2, 9, 14, 33, 252, 154, 200, 218, 61, 144, 272, 192).

Послеоперационная летальность зависит от ряда причин, таких как возраст и пол больных, локализация и размеры опухоли, наличия или отсутствия цирроза, объема оперативного вмешательства и других факторов. По данным Панахова Д.М. (1997) при первичных злокачественных опухолях печени диаметр опухоли менее 5 см является благоприятным прогностическим признаком — 5-летняя выживаемость после радикальных операций составила 69,2%, годовичная выживаемость после химиотерапии 24,1%. При диаметре опухоли более 5 см, 5-летняя выживаемость после радикальных операций составила 28,2%, годовичная выживаемость после химиотерапии 13,5%. Наличие капсулы опухоли достоверно улучшает показатели выживаемости.



мости — при наличии капсулы опухоли 5-летняя выживаемость после радикальных операций составила 38,2%, при отсутствии — 21,3%. Годичная выживаемость после химиотерапии составила 30,0 и 15,9% соответственно.

Отдаленные результаты радикально оперированных больных по данным различных авторов весьма вариабельны. Так, 3-летняя выживаемость составляет от 19 до 86,9%; 5-летняя выживаемость — 10—84% ; 10-летняя выживаемость — 21—53,4% (9, 11, 27, 73, 252, 140, 272, 190, 218, 192, 166, 264, 255).

В последнее время в связи с быстрым развитием химиотерапии, воззрения на возможности консервативного лечения рака печени несколько изменились. За последние 10 лет в арсенале врачей-онкологов появились новые препараты и методики, позволяющие воздействовать на опухолевый процесс в печени, увеличивая продолжительность и улучшая качество жизни этого крайне тяжелого контингента больных.

## **Химиотерапия первичного рака печени**

Литература, посвященная химиотерапии первичного рака печени, достаточно обширна. Онкологи единодушно считают, что подавляющее большинство химиотерапевтических препаратов малоэффективно при лечении первичных опухолей печени.

По данным онкологического научного Центра (Н.Н. Блохин (1978)) эффективность системной химиотерапии не превышает 28% при продолжительности жизни не более 7 месяцев. Причины неэффективности системной химиотерапии опухолевых поражений печени довольно разнообразны, это:

- а) недостаточная эффективность монокимиотерапии при относительно удовлетворительной переносимости ее больными и сравнительно невысокой токсичности;
- б) высокая токсичность полихимиотерапии, лимитирующая возможность использования достаточно высоких доз цитостатиков для достижения объективно регистрируемого противоопухолевого эффекта;
- в) невозможность обеспечения избирательного накопления химиопрепаратов в опухолевом очаге и минимального резорбтивного действия, при этом выраженность токсических реакций существенно превосходит противоопухолевый эффект.

Эффективность апробированных схем противоопухолевого лекарственного лечения часто зависит от индивидуальной реакции организма пациента на проведенную терапию.

Р. Jonson и соавт. (1985), используя митоксантрон в качестве монокимиотерапии первичного рака печени, отметили регрессию опухоли у 40% больных. Как указывает S. Eckhard (1979) назначение та-

ких препаратов как актиномицин Д, митомицин С при первичном раке печени не эффективно.

Об успешном лечении гепатоцеллюлярного фиброламеллярного рака сообщают английские онкологи (M. Bower, 1996). Большой с распространенным нерезектабельным фиброламеллярным гепатоцеллюлярным раком получал системную химиотерапию с цис-платином, эпирубицином и 5-фторурацилом. На фоне проведенного лечения была достигнута регрессия опухоли в печени. Клиническая ремиссия продолжалась 11 месяцев после химиотерапии.

В своем исследовании японский ученый M. Shimada (1996) попытался выявить зависимость между чувствительностью первичного рака печени к различным химиопрепаратам и некоторыми клинко-патофизиологическими факторами. В исследование вошло 229 пациентов с гепатоцеллюлярным и 8 больных с холангиоцеллюлярным раком. Чувствительность к химиопрепаратам определялась по снижению уровня сукцинат дегидрогеназы в сыворотке. Были получены следующие результаты: у больных с гепатоцеллюлярным раком чувствительность опухоли к адриамицину составила 34,8%, к митомицину С — 38,2%, к цис-платину — 50,9%. Уровень устойчивости к цитостатикам оказался выше в случаях, когда реакция на наличие вируса гепатита С была положительной (62%), в то время как при положительной реакции на вирус гепатита В он составил 50%. При гепатоцеллюлярном раке не выявлено определенной зависимости между чувствительностью к тому или иному препарату и гистологическими особенностями опухоли. В то же время прослеживалась корреляция между уровнем резистентности опухоли к исследуемым лекарствам и некоторыми прогностическими факторами, такими как: опухолевая инвазия сосудов, внепеченочные метастазы. При холангиоцеллюлярном раке уровень резистентности опухоли ко всем используемым в исследовании препаратам составил 77,7%. Следует отметить что возраст больных, чувствительных к лечению, а также уровень СА 19—9 были выше, чем в группе пациентов, не отреагировавших на химиотерапию. Для преодоления резистентности опухоли к лекарственно-му лечению необходимо выяснить механизм этой устойчивости.

О результатах системной химиотерапии больных гепатоцеллюлярным раком сообщает D. Ihde и соавт (1985). В исследование авторы включили 37 больных. 12 (32%) прожили 12—37 месяцев с момента начала лечения. Все остальные пациенты умерли в течение 5 месяцев.

В исследовании N. Nagasue (1984) изучались отдаленные результаты симптоматической терапии у 100 больных гепатоцеллюлярным раком. Средняя продолжительность жизни составила 4 месяца от клинической манифестации болезни и 2 месяца от момента начала лечения. 3 пациента прожили более года с момента установления диагноза. Авторы выделяют группу больных с наихудшим прогнозом — это больные с асцитом, желтухой и портальной гипертензией.

Д.В. Комовым и соавт. (1984) было проведено лечение больных с гепатоцеллюлярным раком при помощи различных противоопухолевых препаратов. Результаты исследования приводятся ниже.

Лекарственное лечение больных первичным раком печени с использованием сарколизина или комбинаций сарколизина с другими препаратами было проведено у 25 пациентов. Общая курсовая доза препарата колебалась от 70 до 300 мг и составила в среднем 174,4 мг. Лекарственное лечение было неэффективным у 8 пациентов, частичный эффект и стабилизация опухолевого процесса отмечены у 4 больных, в остальных 6 случаях констатировано прогрессирование заболевания.

Продолжительность жизни пациентов значительно варьировала и колебалась от 1 до 24 месяцев. Средняя продолжительность жизни больных составила  $5,8 \pm 1,7$  месяца.

15 пациентов с первичным раком печени получали 5-фторурацил в виде монокимиотерапии. Суммарные дозы 5-фторурацила при однокурсовом лечении колебались от 1,5 до 6 г (в среднем — 3,37 г).

При проведении 2 курсов химиотерапии суммарная доза варьировала от 7 до 11 г, в среднем — 8,93 г. Средняя продолжительность жизни у пациентов всей группы (15), получивших 5-фторурацил в виде монокимиотерапии, составила 4,8 месяца.

Фторафур в виде монокимиотерапии получили 5 больных первичным раком печени. Больные принимали фторафур в капсулах. Суммарная доза колебалась от 14,6 до 40,5 г, составив в среднем 30,0 г. Продолжительность жизни больных колебалась от 4 до 38 месяцев. Наибольшая продолжительность отмечена у больного, получившего 5 курсов лечения фторафуром с хорошим эффектом. Средняя продолжительность жизни составила  $13,4 \pm 6,2$  месяца.

Сравнительно высокую продолжительность жизни в данной группе больных можно связать с меньшей распространенностью опухолевого процесса по сравнению с пациентами других групп. В частности, лишь у одного больного диагностирован асцит, в 4-х же случаях метастазы наблюдались лишь внутри печени.

Поликимиотерапия с включением алкалоидов (винкристина и винбластин) была проведена 12 больным первичным раком печени.

У трех пациентов лекарственное лечение было неэффективным, в одном случае зарегистрирован частичный эффект. Прогрессирование опухолевого процесса отмечено у одного больного. Одна пациентка, у которой после одного курса химиотерапии был полный эффект, прожила 47 месяцев.

Если исключить из анализа последний случай, средняя продолжительность жизни в этой группе больных составила 3,6 месяца с колебаниями от 2 до 9 месяцев.

Химиотерапия с включением в схему лечения адриамицина была проведена у 4 больных.

Суммарная доза адриамицина на один курс лечения колебалась от 20 до 100 мг, составив в среднем 48,3 мг.

Продолжительность их жизни составила 5 и 7 месяцев.

Митомоцин С в режиме монокимиотерапии получили 3 больных. Суммарная доза препарата от 20 до 60 мг на курс (в среднем 47,6 мг). Средняя продолжительность жизни в группе больных, получавших митомоцин С, составила  $4,5 \pm 2,02$  месяца.

Полихимиотерапия с цис-платином в качестве основного противоопухолевого агента была проведена у 9 больных. Кроме цис-платина больные получали винбластин, адриамицин, блеомицин, 5-фторурацил, карминомицин. Суммарная доза на 1 курс для цис-платины варьировала от 60 до 185 мг и составила в среднем 102,9 мг.

Продолжительность жизни колебалась от 5 до 34 месяцев; средняя продолжительность жизни составила для больных с гепатоцеллюлярной формой первичного рака 18,2 месяца, а при холангиоцеллюлярном раке — 5 месяцев.

В целом по данной группе больных средняя продолжительность жизни составила  $15,3 \pm 3,0$  месяца.

Четверо больных получали 5-фторурацил внутривенно капельно и аллопуринол внутрь.

Суммарная доза 5-фторурацила на один курс в среднем составила 7,2 г (от 3,5 до 10,8 г). 2 пациента получали только 5-фторурацил и аллопуринол и прожили соответственно 6 и 3 месяцев. В 2 случаях лечение носило характер полихимиотерапии и, кроме 5-фторурацила и аллопуринола, больные получали карминомицин, цис-платину, винбластин и адриабластин. Продолжительность жизни этих пациентов составила 34 и 10 месяцев.

В среднем больные этой группы жили  $13,2 \pm 7,06$  месяца.

Лекарственное лечение с использованием карминомицина как основного противоопухолевого агента было проведено 20 больным.

Суммарная доза препарата от 20 до 51 мг. В одном случае карминомицин вводили через пупочную вену, — лечение было неэффективным (больной прожил 5 месяцев). При системном введении препарата лечение также оказалось неэффективным; продолжительность жизни составила 7 месяцев.

Карминомицин в сочетании с фторафуром (суммарная доза препаратов — 30 мг и 22,4 г соответственно) получил один больной, он прожил 9 месяцев.

15 больных гепатоцеллюлярным раком получали карминомицин в сочетании с блеомицином. Суммарная доза карминомицина на один курс варьировала от 15 до 75 мг, составив в среднем 31,3 мг.

Колебания суммарной дозы блеомицина были в пределах 30—180 мг; в среднем суммарная доза препарата составила 116,8 мг на один курс.

В одном случае, помимо системного введения лекарственных препаратов, 60 мг блеомицина было введено в брюшную полость.



Средняя продолжительность жизни составила  $11,3 \pm 1,7$  месяца.

Средняя продолжительность жизни пациентов, у которых лечение было неэффективным, оказалась равной 7 месяцам, а в группе больных, леченных с эффектом, — 13,1 месяца.

По мнению U. Huang (2000) адьювантная химиотерапия при первичном раке печени уменьшает риск возникновения рецидива заболевания и увеличивает продолжительность жизни больных. Ученые наблюдали группу больных гепатоцеллюлярным раком (49 человек), которым было произведено хирургическое лечение в период с 1992 по 1995 годы. Пациенты были разделены на 2 группы:

- в первой группе проводилась адьювантная химиотерапия, вторая группа — контрольная. 24 пациента первой группы получили по 7 курсов химиотерапии по следующей схеме: эпирубицин ( $20 \text{ мг/м}^2$ ) и митомицин (5 мг) внутривенно ежесуточно. Лечение было начато спустя 5—6 недель после операции;
- пациенты второй группы лекарственного лечения не получали. В результате в течение 39 месяцев возник рецидив опухоли у 9 больных из первой и у 16 больных из второй группы. 1, 2, 3 и 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 75, 67, 63 и 63% в первой группе и 68, 42, 37, 32% в контрольной группе.

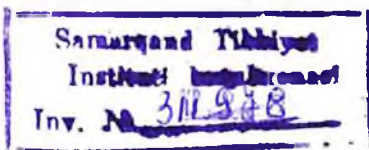
Общая выживаемость в 1, 2, 3, 5 лет в первой группе оказалась: 100, 96, 77, 72% соответственно, и 92, 67, 63, 51% в контрольной группе.

В исследованиях G. Schachal, H. Lochhs (2000) изучались результаты лечения больных с неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномой при помощи доксорубина в сочетании с тамоксифеном или одним тамоксифеном. В исследование включено 32 пациента гепатоцеллюлярным раком, имеющих противопоказания к операции и к химиоэмболизации. Все больные получали тамоксифен 30 мг перорально, 16 пациентов помимо этого получали доксорубин в дозе  $50 \text{ мг/м}^2$  1 раз в 4 недели. Медиана выживаемости составила 148 дней в группе больных, получавших доксорубин, и 96 дней в контрольной группе.

Большие надежды возлагаются в настоящее время на регионарную химиотерапию для лечения злокачественных новообразований печени.

Одним из первых использовал регионарную химиотерапию при опухолях печени Zurek в 1965 г.

Послеоперационную адьювантную регионарную химиотерапию применяли у пациентов с гепатоцеллюлярным раком K. Nakashima, S. Kitano и соавт. (1996). Авторы установили, что безрецидивная выживаемость выше у пациентов, получавших адьювантную регионарную внутриартериальную химиотерапию (цис-платин или 5-фторурацил, адриамицин и митомицин). 1, 2, 3-летняя выживаемость составила 90,3; 71,3; 71,3% для пациентов, которые получали адьювантную хи-





миотерапию, в то время, как для группы больных, которым было проведено только хирургическое лечение выживаемость составила 62,9; 50,3; 26,8% соответственно.

Результаты лечения больных первичным раком печени методом регионарной внутривенной химиотерапии не могут считаться удовлетворительными. Несмотря на достаточно большое число полных регрессий, удлинения продолжительности жизни не наблюдается.

166 больных в возрасте от 21 до 85 лет включили в рандомизированное исследование E. Lai с соавт. (1986). Больные были разделены на группы в соответствии с проведенным лечением:

- 1 группа пациентов — симптоматическое лечение (37 человек);
- 2 группа — перевязка печеночной артерии (33 больных);
- 3 группа — перевязка печеночной артерии с последующей регионарной интраартериальной химиотерапией;
- 4 группа — перевязка печеночной артерии и внутривенная химиотерапия;
- 5 группа — лучевая терапия (СОД = 2500 – 4000 рад.).

В качестве химиотерапии пациенты получали комбинацию 5-фторурацила, метотрексата, циклофосфана, винкристина, адриамицина. В результате средняя продолжительность жизни больных в первой группе составила 58 дней, во второй группе — 34 дня, в третьей — 34, в четвертой — 81, в пятой — 66 дней. Авторы пришли к выводу, что предложенные схемы лечения не имели преимуществ перед симптоматической терапией.

Традиционно используются фторпиримидины. Доза фторурацила колеблется от 3 до 30 мг/кг в день и фтордезоксифуридина от 0,1 до 0,5 мг/кг в день. Инфузия прекращается при регистрации выраженной токсичности или прогрессирования болезни (F. Ansfield, 1971, H. Davis с соавт., 1984).

При лечении больных первичным раком печени часто применяются противоопухолевые антибиотики — митомин С, адриамицин, фарморубин.

Общая пятилетняя выживаемость при использовании митомин С в болюсном режиме введения составила 4%; 75% больных умирают в течение 2—3 лет (J.T. Makela, 1993).

Доксорубин (адриамицин) вводится в печеночную артерию в различных режимах — 7—30 мг/м<sup>2</sup> в течение 3 дней, 60 мг/м<sup>2</sup> один раз в 4—6 недель или 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 2—3 недели. Эффективность лечения не превышает 30% с продолжительностью жизни до 20 месяцев у единичных больных (M. Vergn, 1979, M. Urist, 1984).

Надежда на то, что применение высоких доз антрациклиновых антибиотиков приведет к повышению эффективности лечения у неоперабельных больных не оправдалась. Основываясь на результатах собственных экспериментальных исследований Y. Ku (1991) провел лечение методом артериальной инфузии адриамицина в дозе 100—

150 мг/м<sup>2</sup> с изоляцией печеночных вен и показал, что несмотря на 60%-ный непосредственный противоопухолевый эффект, из 10 больных, включенных в исследование, — 1 полный и 5 частичных эффектов, увеличения продолжительности жизни не отмечено. Системная токсичность была минимальной.

У этой группы больных чаще используется комбинированная длительная регионарная химиотерапия. В опубликованной литературе имеются отдельные описания случаев полной регрессии опухолей печени. Так Т. Kitamura (1992) зарегистрировал полный эффект у пациента неоперабельным первичным раком печени при использовании фарморубицина и митомицина С, причем один фарморубицин оказался неэффективным при лечении этого пациента.

Е.М. Роцин (1996) доказал, что эффективность регионарной инфузии цитостатиков значительно превосходит эффективность системной терапии идентичными препаратами при первичных злокачественных новообразованиях печени (регрессии опухолей: 23,2% против 0, продолжительность жизни 13,2 против 5,4 месяцев,  $P < 0,05$ ). В 1992 г О. Atiq применял митомицин С и 5ФУДР у 10 больных первичным раком печени. Средняя продолжительность жизни составила 14,5 месяцев.

Митомицин С может быть применен совместно с 3,5 аденозинмонофосфатом внутриаартериально (К. Ishii с соавт., 1994). Те же авторы применяли дибутирол — Ц-АМФ в комбинации с митомицином и адриамицином у 7 больных первичным раком печени. Регрессия наблюдалась у 5, средняя продолжительность жизни — 5 месяцев у 5 больных, 18 месяцев — у 2. Авторы зарегистрировали снижение в крови активности холинэстеразы, что позволило им сделать вывод о том, что дибутирол Ц-АМФ обладает противоопухолевой активностью.

J. Pillasch (1995) описал различные режимы регионарной внутрипеченочной химиотерапии у больных первичными злокачественными опухолями печени с включением митоксантрона и митомицина С, фторурацила и лейковорина, доксорубицина и фармарубицина. Отмечена очень высокая эффективность лечения — 82%, однако в число эффективно леченных больных автор включал и стабилизацию опухолевого процесса. В этом исследовании обращает на себя внимание тот факт, что средняя продолжительность жизни пациентов составила 30 месяцев.

О результатах лечения гепатоцеллюлярного рака при помощи интраартериального введения флюородеоксиуридина совместно с лучевой терапией сообщает Robertson J. (1997). В исследование включено 22 пациента (11 с гепато- и 11 с холангиоцеллюлярным раком). У всех пациентов опухоли были нерезектабельными. Проводилась регионарная химиотерапия — в печеночную артерию вводился флюородеоксиуридин (0,2 мг/кг в день), а также лучевая терапия (РОД — 1,5—1,65 Гр) дважды в день. СОД — 48—66 Гр. В 10 случаях зарегистрирован объективный противоопухолевый эффект.

Общая безрецидивная выживаемость более 2 лет составила 50%. Медиана выживаемости составила 16 месяцев. Наиболее частым осложнением проводимой терапии явилось желудочно-кишечное кровотечение. Не зарегистрировано ни одного случая токсического гепатита.

68 пациентов с неоперабельным гепатоцеллюлярным раком включили в свое исследование U. Shung и соавт. (2000). У 47 пациентов диагностирован тромбоз портальной вены, у 27 — отдаленные метастазы. Авторы изучали эффективность комбинированной химиотерапии с использованием цис-платина и альфа-интерферона. Пациенты были разделены на 3 группы. 19 больных 1 группы получали цис-платин внутриаартериально и альфа-интерферон системно. 23 пациента 2 группы лечились только при помощи внутриаартериального введения цис-платина. 26 больным 3 группы проводилось симптоматическое лечение. Цис-платин вводили в печеночную артерию в дозе 2 мг/кг каждые 8 недель. Альфа-интерферон в дозе 3 млн МЕ/м<sup>2</sup> назначался подкожно 3 раза в неделю. Эффективность лечения в первой группе оказалась значительно выше, чем во второй (33% частичных эффектов против 14%). Годичная выживаемость также была выше в 1 группе — 27%, во второй и 3 группах этот показатель составил 9% и 0%, соответственно. Авторы пришли к выводу, что комбинированная терапия, включающая внутриаартериальное введение цис-платина и подкожные инъекции альфа-интерферона могут быть достаточно эффективным методом лечения неоперабельных больных с гепатоцеллюлярным раком.

По данным различных авторов эффективная химиотерапия продлевает жизнь больных первичными опухолями печени не более, чем на 1 год (20, 28, 17, 41, 212). Выживаемость более 1 года в данном случае считается «долгой выживаемостью» и наблюдается при первичном раке печени достаточно редко (269, 187, 107).

Результаты лекарственного лечения больных первичным раком печени, по мнению большинства клиницистов, не внушают оптимизма. Тем не менее следует продолжать поиск оптимальных комбинаций препаратов, режима и способа их введения. Отдаленные метастазы при первичном раке печени редко являются причиной смерти больных. Большая часть больных с гепатоцеллюлярным раком погибает от печеночной недостаточности, часто с массивным кровотечением, кахексии, инфекционных осложнений, т.е. от непосредственного влияния первичной опухоли. Таким образом, наиболее целесообразно селективное воздействие цитостатиков на первичную опухоль печени. Исследования в области регионарной химиотерапии должны опираться не только на фармакологические характеристики используемых препаратов. Необходимо учитывать тот факт, что эффективность лечения зависит от различных факторов, определяющих общее состояние больного, индивидуальный ответ опухоли и организма на про-

веденное лечение. Это тем более актуально при таком заболевании как первичный рак печени, когда объективный противоопухолевый эффект химиотерапии встречается не часто и иногда в большей степени отражает различия в индивидуальных особенностях пациентов, чем в применяемых схемах лекарственного лечения.

## СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

### Длительная регионарная химиотерапия у больных первичным раком печени

В исследование включено 43 больных в возрасте от 16 до 65 лет, средний возраст — 49 лет. Мужчин — 28, женщин — 15, что соответствует литературным сведениям о более частом поражении лиц мужского пола.

В структуре первичных злокачественных новообразований печени преобладал гепатоцеллюлярный вариант первичного рака, что демонстрирует табл. 1.

Таблица 1

#### Гистологический вариант опухоли у больных первичными злокачественными новообразованиями печени

Гистологический вариант	Абс. число больных	в % к общему числу
Гепатоцеллюлярный рак	31	72
Холангиоцеллюлярный рак	8	18,6
Гепато-холангиоцеллюлярный рак	1	2,3
Гепатобластома	1	2,3
Гемангиоэндотелиома	1	2,3
Карциноид	1	2,3
Всего:	43	100

Холангиоцеллюлярная карцинома встретилась у 8 (18,6%), гепато-холангиоцеллюлярный рак у одного (2,3%), гепатобластома у одного, гемангиоэндотелиома и первичный карциноид печени также у одного пациента. Морфологическая верификация диагноза получена у всех больных. Материалом для морфологического исследования послужили биоптаты ткани, полученные при лапароскопии с прицельной биопсией пораженных участков печени, при открытой биопсии во время лапаротомии, пункционной биопсии под контролем ультразвуковой или компьютерной томографии, операционный материал у больных с лобэктомией, данные аутопсии.

Альфафетопротеин (АФП) в сыворотке периферической крови исследовался у всех больных, реакция была положительной у 13 из

31 больного гепатоцеллюлярной карциномой (42%), при других гистологических вариантах опухолей печени реакция на АФП была отрицательной, австралийский антиген определялся у шести (14%) больных. Первичный рак на фоне цирроза диагностирован у пяти пациентов с гепатоцеллюлярным раком (16,6%). Форма первичного рака печени определена нами у 39 больных (90,6%). Преобладал узловой вариант опухоли — 20 больных (51,2%), массивная форма встретилась у 12 (30,7%), диффузная — у пяти больных (12,8%).

Предшествующее регионарной химиотерапии лечение получили 10 больных, пять из них оперированы, 3 выполнена гемигепатэктомия. Один оперирован по поводу кровотечения из распадающейся опухоли правой доли, второй — по поводу абсцесса печени. Пять больных получали системную полихимиотерапию с включением адриамицина, фторурацила, метотрексата без эффекта.

Локализация опухоли, степень распространенности опухолевого процесса у больных первичными злокачественными новообразованиями печени представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Локализация опухоли, степень распространенности процесса у больных злокачественными опухолями печени**

Локализация первичной опухоли	Абсолют. число б-х в % к общ. числу б-х	Размеры измер. очагов поражения в см	Локализация метастазов, их размеры в см			
			Противоположные или обе доли	Л/у ворот печени	Легкие	Кости
Правая доля	25 582	5—21	20 2—4 см	—	2 (4,6%)	—
Левая доля	14 325	6—15	10 1—2 см	3 (6,9%)	—	1 (2,3%)
Граница долей	4 93	6—12	2 1—2 см	—	—	—
Всего	43	—	—	3 (6,9%)	2 (4,6%)	1 (2,3%)

Чаще была поражена правая доля — 58,2%, в 32,5% случаев диагностировано поражение левой доли, и у 9,3% больных опухоль локализовалась на границе долей. Размеры измеряемых очагов поражения были значительными и достигали 21 см. У большинства больных (74,6%) диагностированы метастазы в противоположную или обе доли, т.е. поражение органа было тотальным или субтотальным. Метастазы в лимфоузлы ворот печени были у 3 (7%) больных, метаста-



тическое поражение легких зарегистрировано у 2 (5%), костей — у 1 (2%). Малое число больных с отдаленными метастазами свидетельствует о специфике отбора пациентов для регионарной внутрипеченочной терапии.

В таблице 3 представлены сведения о частоте встречаемости симптомов поражения печени и динамика их нарастания перед проведением длительной регионарной внутрипеченочной химиотерапии.

Таблица 3

**Частота симптомов поражения печени и их динамика у больных первичным раком печени**

Признаки поражения печени	Число больных	В % к общему числу	Время (мес) появления симптомов поражения		
			11—7	6—4	3—1
Потеря аппетита	36	83,7	0	20	16
Потеря массы тела	41	95,3	0	31	10
Тошнота, рвота	21	48,8	0	3	18
Повышение температуры тела	31	72,0	5	10	16
Гепатомегалия	40	93,0	2	20	18
Желтуха	3	6,9	0	0	3
Асцит	4	9,3	0	0	4

Гепатомегалия и лихорадка в 42 и 37% случаев развивалась у больных в течение 1—3 месяцев до начала лечения, что свидетельствует о высокоагрессивном течении болезни.

О нарушении функций печени свидетельствовали некоторые биохимические показатели, так цитолиз (повышение уровня активности в сыворотке периферической крови аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы) выявлен у 39 больных (91%), холестатический синдром (повышение уровня активности мембраносвязанных ферментов — щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы) у 30 пациентов (69,7%), снижение уровня общего белка или альбумина зарегистрировано нами у 29 (67,4%) больных.

Коротко резюмируя общие сведения о больных, вошедших в наше исследование, можно констатировать следующее: короткий анамнез заболевания, тотальное или субтотальное поражение печени у большинства больных (70%), нарушение белково-синтетической и ферментативной функций печени определяют тяжесть состояния больных, т.е. можно сказать, что данные больные относятся к прогностически неблагоприятной группе.

## Результаты монокимиотерапии больных первичными злокачественными новообразованиями печени

В исследование включено 24 человека. Адриамицин получили 12 больных, митоксантрон — 7, фторурацил — 5 пациентов.

Остановимся на результатах химиотерапии митоксантроном (новантроном).

**Новантрон** — антрациклиноподобный препарат, обладающий меньшей, по сравнению с доксорубицином, кардиотоксичностью. Предполагается, что механизм его взаимодействия с опухолевой клеткой основывается на торможении синтеза нуклеиновых кислот. Показано, что митоксантрон эффективно тормозит синтез РНК и ДНК в клетках лимфомы мышей (J. Murray-Lyon).

В первой фазе клинических испытаний показано, что спектр противоопухолевой активности у митоксантрона такой же как и у доксорубина. Противоопухолевая активность митоксантрона показана Р.А. Jonson (1985), который исследуя препарат во второй фазе, выявил регрессию гепатоцеллюлярной карциномы в 27% случаев (в исследование было включено 40 ранее нелеченных больных).

**Митоксантрон** применен нами у 7 больных первичными злокачественными новообразованиями печени как первая линия химиотерапии у не леченных ранее больных, доза препарата составила 5—8 мг/м<sup>2</sup> в сутки, непрерывной внутривенной инфузии в течение 72 часов (3 суток), средняя суммарная доза на 1 курс составила 30 мг.

Таблица 4

Морфологический вариант опухоли	Число больных	Число курсов	Эффективность		
			25% регрессия	стабилизация	прогрессирование
Гепатоцеллюлярный					
Рак	6	13	1	2	3
Гепатобластома	1	2	1	0	0
Всего:	7	15	2	2	3

В таблице 4 представлены сведения о числе больных, количестве курсов и гистологическом варианте опухоли.

Всего 7 больных получили 15 курсов химиотерапии, 6 пациентов — по 2 и 1 больной — 3 курса. У 2 больных достигнута минимальная регрессия опухоли (28%) при гепатоцеллюлярном раке и гепатобластоме, при этом продолжительность жизни составила 15 и 25 месяцев соответственно, период стабилизации длился 4 и 7 месяцев у больных с

оценкой лечения «стабилизация», продолжительность жизни 10 и 11 месяцев соответственно. Выживаемость пациентов с оценкой лечения «прогрессирование» короткая и составляет 3,2; 4,3; 3,8 месяцев.

Общие результаты лечения больных первичными злокачественными новообразованиями печени с использованием режимов монокимиотерапии митоксантроном, адриамицином и фторурацилом таковы: число регрессий невелико и составляет 12,5%, число больных с прогрессирующим составило 45,8%, стабилизация была достигнута у 41,6% больных.

### **Результаты изучения продолжительности жизни больных**

В первое полугодие после начала регионарной монокимиотерапии погибает почти половина больных (46%), в следующее полугодие умирает еще 25% больных, таким образом в течение 1 года погибает 71% от числа больных, начавших лечение и следовательно, выживаемость больных в 1 год при монокимиотерапии невелика и составляет 29,1%, полтора года живут 25% и более 2 лет 4,1% пациентов.

### **Результаты полихимиотерапии больных первичными злокачественными новообразованиями печени**

В исследуемую группу вошло 19 больных различными злокачественными новообразованиями печени. Всего 19 больным данной группы проведено 42 курса химиотерапии. В таблице 5 представлены используемые режимы химиотерапии и эффективность лечения у исследуемой группы больных.

Таблица 5

#### **Результаты регионарной полихимиотерапии у больных первичными злокачественными опухолями печени**

Режим введения лекарств	Число б-ных	Результат лечения				
		100%	>50%	>25%	Стабилиз.	Прогресс.
Фторурацил + + цис-платин	2	—	1	1	0	0
Фторурацил + + адриамицин	3	0	0	0	2	1
Фторурацил + + адриамицин + + цис-платин	14	1	3	1	6	4
Всего:	19	1 (5,2%)	4 (21,0%)	2 (10,5%)	8 (42%)	5 (26,3%)

Следует отметить, что все пациенты, ответившие на лечение получали комбинированную химиотерапию с включением цис-платина: фторурацил+цис-платин — один частичный, один минимальный эффект, фторурацил, адриамицин, цис-платин — один полный, четыре частичных и один минимальный эффект.

Частота регрессий в данной группе достоверно выше (37%), чем в группе больных, получавших монокимиотерапию (12,5%).

Исходные уровни активности АЛТ, АСТ, ЩФ, гамма-ГТ достоверно отличались у больных с оценкой эффекта терапии «стабилизация» или «регрессия» и при прогрессировании на фоне проведения регионарной химиотерапии больных, что демонстрирует табл. 6.

Таблица 6

**Исходные биохимические показатели крови  
у больных с различной оценкой лекарственного лечения**

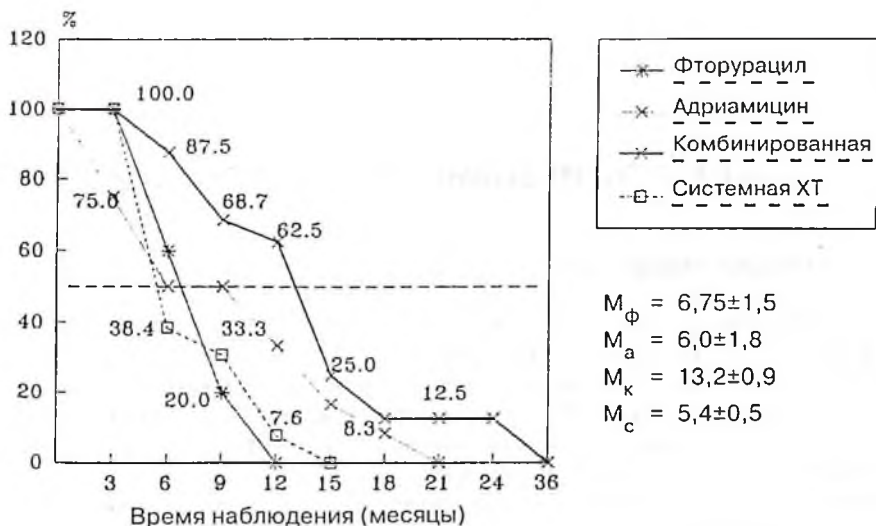
Фермент	Активность е/л у больных со стабил. и регрес.	Активность е/л у больных с прогрессированием
АЛТ	38,7 ± 12,5	112,5 ± 31,2
АСТ	44,5 ± 14,7	132,6 ± 34,7
ЩФ	224,7 ± 32,6	956,6 ± 56,7
Гамма-ГТ	278,6 ± 56,5	1034 ± 111,6

Таким образом, основываясь на данных литературы и на собственных наблюдениях, можно говорить о группе больных, которым может быть предпринята попытка химиотерапии — это пациенты с высоко-васкуляризированными опухолями — гепатоцеллюлярным раком и карциноидом печени, с узловым вариантом опухоли и с сохраненными функциональными резервами печени.

**Результаты изучения  
продолжительности жизни больных**

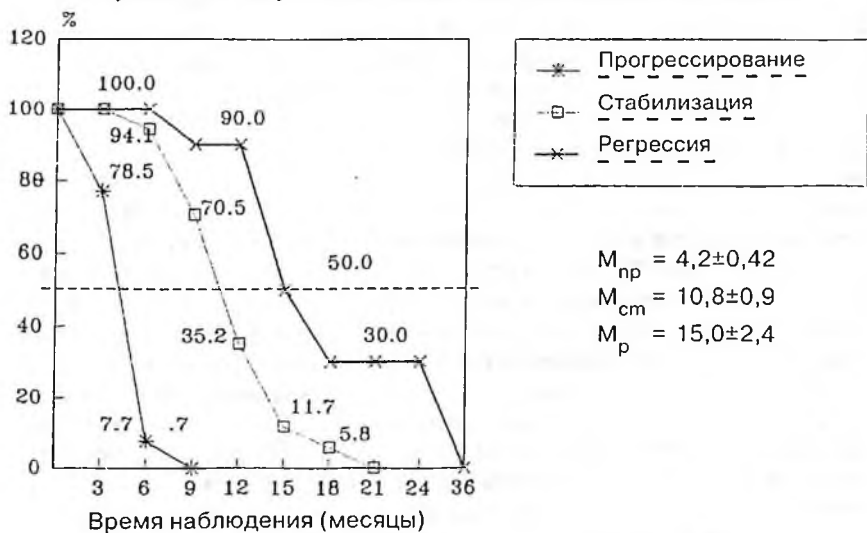
В первое полугодие после начала полихимиотерапии погибает 12,5%, в следующее умирает еще 31,2%, таким образом, в течение 1 года погибает 44% пациентов, по сравнению с 71% при монокимиотерапии ( $p < 0,05$ ). Выживаемость в 1 год зарегистрирована у 56,2%, полтора года у 43,7% больных. Более 2 лет живут 12,5% больных.

Итоговые сведения по продолжительности жизни больных первичными злокачественными новообразованиями печени, которые получали регионарную моно- и полихимиотерапию таковы: в течение года



$M_{\Phi} = 6,75 \pm 1,5$   
 $M_a = 6,0 \pm 1,8$   
 $M_{\kappa} = 13,2 \pm 0,9$   
 $M_c = 5,4 \pm 0,5$

Рис. 1. Выживаемость больных первичными злокачественными опухолями, получавших различные схемы химиотерапии.



$M_{np} = 4,2 \pm 0,42$   
 $M_{cm} = 10,8 \pm 0,9$   
 $M_p = 15,0 \pm 2,4$

Рис. 2. Выживаемость больных первичными злокачественными опухолями печени с различной оценкой лекарственного лечения.

после начала лечения умирают 60% больных, 40% больных живут более одного года, из них 32,5% — полтора года и 7,5% — более 2 лет. Выживаемость в 1 год составляет 40%, выживаемость 1,5 года — 32,5%, выживаемость более 2 лет составляет 7,5%.



## МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

### Общие сведения

Метастазы в печени встречаются в 50—60 раз чаще первичных опухолей. Практически у каждого третьего онкологического больного, независимо от локализации первичной опухоли обнаруживаются метастазы в печень (Д.В. Комов, 1990). Средняя продолжительность жизни больных при нелеченных метастазах в печень составляет 2—6 месяцев (А.М. Гранов, А.Е. Борисов, 1986), при этом только 7% больных живут более 1 года. По данным Р. Deпоix (1970) при раке молочной железы метастазы в печени обнаруживаются в 15—67% случаев. У 16% больных, страдающих раком желудка, печень является единственным органом, пораженным метастазами (Д.В. Комов, Е.М. Рощин, Ф.Ф. Мамедов, И.Г. Комаров, 1993). Подавляющее большинство онкологических больных погибают от диссеминации опухолевого процесса, а не от местного распространения опухоли, что обусловлено тремя основными причинами: неизлеченностью первичной опухоли, развитием рецидивов и наличием отдаленных метастазов. Радикальные операции по существу являются условно радикальными, т.к. к моменту операции могут иметься микрометастазы за пределами первичной опухоли и зон регионарного метастазирования, удаляемых во время операции. Подтверждением этому являются клинические наблюдения бурной диссеминации опухолевого процесса в ближайшее время после, казалось бы, радикальных операций. В то же время возможна длительная стабилизация процесса при неудаленных отдаленных метастазах при самой различной локализации первичной опухоли. Метастазирование является функцией времени — оно проявляется на определенном этапе развития опухоли. Причем, помимо общих закономерностей, обуславливающих процесс метастазирования, не меньшее, а, может быть, и большее значение имеют индивидуальные особенности организма больного и первичной опухоли. Опухолевый процесс в целом, включая метастазирование опухоли, представляет собой результат взаимодействия опухоли и макроорганизма. При этом необходимо учитывать возраст больного, сопутствующие заболевания, состояние эндокринной системы, иммунологический статус и другие факторы.

Метастатические опухоли печени, как уже упоминалось выше, встречается в клинической практике очень часто. Основным путем

проникновения метастазов в печень является система воротной вены, поэтому все злокачественные опухоли, связанные с этой системой (желудочно-кишечный тракт, поджелудочная железа, желчный пузырь, органы малого таза), могут быть источниками метастазов в печени. Метастазирование происходит также по лимфатическим путям и по брюшине.

В зависимости от склонности различных опухолей к метастазированию А.Г. Варшавский в 1952 г. разделил злокачественные опухоли на новообразования с высоким индексом метастазирования — более 80% (рак молочной железы и рак легких), со средней степенью склонности к метастазированию — 50—80% — рак поджелудочной железы, рак щитовидной железы, рак печени, почек, предстательной железы, желудка и желчного пузыря и с низким индексом метастазирования (менее 50%) — рак кожи, толстой и тонкой кишки, матки, гортани, пищевода, яичников, мочевого пузыря.

Для характеристики печеночных метастазов была предложена следующая классификация (Д.В. Комов, М.Ш. Израелашвили, 1990).

1. Локализация первичной опухоли:

- опухоли пищеварительного тракта;
- рак легкого;
- опухоли мочеполовой системы;
- опухоли мужских половых органов;
- опухоли женских половых органов;
- опухоли кожи;
- злокачественные опухоли мягких тканей и костей;
- злокачественные опухоли головы и шеи;
- рак молочной железы;
- метастазы в печень без выявленного первичного очага;
- прочие локализации злокачественных новообразований.

2. Морфологическая структура первичной опухоли:

- эпителиальные опухоли;
- опухоли мезенхимального происхождения.

3. Пути распространения:

- гематогенный;
- лимфогенный;
- лимфогематогенный (смешанный);
- имплантационный.

4. Количество опухолевых узлов:

- солитарные метастазы;
- единичные;
- множественные;
- диффузная опухолевая инфильтрация печени.

5. Локализация метастазов в печени:

- сегмент;
- доля (правая, левая, кавальная);

- обе доли;
  - ворота печени;
  - тотальное поражение печени.
6. Форма метастатических узлов:
- шаровидная;
  - милиарные, субмилиарные;
  - неправильной формы;
  - интерстициальный характер поражения;
  - смешанная форма.
7. Размеры опухолевых узлов:
- мелкоочаговое поражение:
    - а) до 1 см;
    - б) 1—2 см;
  - среднеочаговое поражение:
    - а) 2—3 см;
    - б) 3—5 см;
  - крупноочаговое поражение:
    - а) более 5 см;
  - различных размеров.
8. Расположение в ткани печени:
- субкапсулярное;
  - внутривнутрипаренхиматозное;
  - смешанное.
9. Время выявления метастазов в печени по отношению ко времени выявления первичной опухоли:
- до выявления первичной опухоли;
  - синхронные метастазы;
  - метастазы;
10. Изолированное поражение печени (единственное проявление генерализации опухолевого процесса).
11. Сочетанное поражение печени:
- с поражением отдаленных лимфоузлов;
  - с метастатическим поражением других органов: одной системы, различных систем;
  - с поражением отдаленных лимфоузлов и других органов.
12. По клиническому течению:
- типичная форма;
  - атипичная форма;
  - «немые» метастазы в печени.

Клинические проявления метастатического поражения печени зависят от характера и локализации первичной опухоли, вида лечения, объема перенесенного оперативного вмешательства, объема поражения печеночной паренхимы, сопутствующих заболеваний печени и других факторов.

При экстраабдоминальной локализации первичной опухоли диагностировать метастатическое поражение печени сравнительно не сложно.

При опухолях желудочно-кишечного тракта и забрюшинного пространства клинические проявления первичных опухолей и перенесенное оперативное вмешательство затушевывают симптоматику метастазов в печени.

Сложность диагностики вторичного опухолевого поражения печени усугубляется еще тем, что солитарные и единичные метастазы печени небольших размеров клинически протекают бессимптомно. Лишь при увеличении размеров опухолевых узлов и их количества появляются соответствующие симптомы поражения печени. Следует отметить, что метастазы чаще всего проявляются болями в правом подреберье и эпигастрии, желудочно-кишечным дискомфортом, уменьшением массы тела и гепатомегалией. Остальные симптомы, такие как желтуха, потеря в весе, повышение температуры тела, расширение подкожных вен брюшной стенки, асцит, спленомегалия, желудочно-кишечное кровотечение, симптом Курвуазье встречаются значительно реже.

Метастазы в печени иногда могут проявлять себя клинически раньше, чем первичная опухоль, что связано с более быстрым ростом метастазов по сравнению с первичной опухолью.

Проблема профилактики метастазирования в печень, своевременной диагностики и адекватной терапии вторичных опухолей печени является весьма актуальной и во многом нерешенной.

## **Лекарственное лечение больных с метастазами в печень колоректального рака, рака желудка и поджелудочной железы**

Злокачественные новообразования желудка, ободочной и прямой кишок занимают одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости и причин смерти от опухолей. В 1992 году в России и некоторых странах СНГ число больных с впервые установленным диагнозом рака желудка на 100 000 населения было 46,8 и 31,1 для мужчин и женщин соответственно, для рака ободочной кишки 12,1 и 15,6, для рака прямой кишки 11,5 и 11,8, при раке поджелудочной железы 8,8 и 7,4 (Аксель Е.М., Двойрин В.В., Трапезников Н.Н., 1994). Колоректальный рак по частоте заболеваемости в различных странах мира занимает 2—3 место. В России ежегодно заболевают 23 000 человек и умирают 17 000 человек (рак ободочной кишки), 18 800 и 14 600 человек (рак прямой кишки) (Блохин Н.Н., Клименков А.А., Итин А.Б., 1978). Ко времени диагноза 25% больных уже имеют клинически выявляемые метастазы в печень и другие органы. В 80% случаев регистрируются метастазы в печень.

Метастазирование в печень при раке желудка, ободочной и прямой кишок происходит чаще всего гематогенным путем по системе воротной вены, реже лимфогенно-ретроградным путем.

Ранее нами (Д.В. Комов, Е.М. Роцин, Ф.Ф. Мамедов, И.Г. Комаров, 1983), проанализированы секционные данные, касающиеся 127 больных раком желудка и 68 пациентов раком толстой кишки, у которых было диагностировано метастатическое поражение печени. Показано, что при раке желудка изолированное поражение правой или левой долей встречается одинаково часто (11,8 и 12,6%). В большинстве же случаев выявляются множественные метастазы в печени (70,8%), отмечено также, что чаще множественные поражения печени встречаются при тотальном поражении желудка, или при локализации опухоли в теле желудка, у 16% больных — печень единственный орган, пораженный метастатической опухолью. При раке прямой и ободочной кишок изолированное поражение печени диагностировано у 29,4% больных.

Большинство онкологов относят больных раком желудка, ободочной и прямой кишок с метастазами в печень к разряду инкурабельных и проводят лишь симптоматическое лечение. Вместе с тем, необходимо более широко использовать оперативный и лекарственный методы лечения этих больных.

Лекарственное лечение было проведено у 28 больных с метастазами рака желудка в печень (Д.В. Комов с соавт., 1984). Пациенты были разделены на 2 группы. Больные первой группы получали 5-фторурацил из расчета 15 мг/кг веса внутривенно или фторафур в стандартном режиме внутривенно.

Вторая группа, состоящая из 16 больных раком желудка с метастазами в печень, а также 14 больных с метастазами рака ободочной и прямой кишок в печень лечились по разработанным в ВОНЦ АМН СССР схемам химиотерапии (Ф.Ф. Мамедов, Е.М. Роцин, Д.В. Комов). Были использованы препараты различных групп — противоопухолевые антибиотики (адриамицин, карминомицин, блеомицин), антиметаболиты (5-фторурацил, метотрексат), алкалоиды (винбластин), а также цис-диаминодихлорплатина (цис-ДДП) в виде моно- и полихимиотерапии. Применение вышеуказанных препаратов не привело к увеличению выживаемости больных. Она оставалась в пределах от 2,5 до 6,1 месяца для больных с раком желудка с метастазами в печень и от 4 до 10 месяцев — для больных раком ободочной и прямой кишок с метастазами в печень.

Представляет интерес использование 5-фторурацила с аллопурином, модифицирующее действие которого показано, в частности, в диссертационной работе Е.М. Роцина (1983). 5-фторурацил в капельном и струйном режиме был использован у 24 больных. Капельное введение 5-фторурацила производилось путем длительной (5—6-часовой) инфузии 1,3 — 2,2 г/м<sup>2</sup> 3 дня подряд. Струйное введение пре-



парата осуществлено у 8 больных. 5-фторурацил вводился по 400—500 мг/м<sup>2</sup>. Прием аллопуринола начинался за сутки до введения 5-фторурацила и продолжался в течение всех дней введения 5-фторурацила. Суточная доза препарата 800 мг делилась на 4 приема. В 10 случаях отмечена «стабилизация» процесса, которая была определена как отсутствие динамики заболевания в течение 2 месяцев. Продолжительность стабилизации составила  $2,4 \pm 0,4$  мес. У остальных 6 больных опухолевый процесс прогрессировал, средняя продолжительность жизни в этой группе составила  $3,3 \pm 0,7$  мес. У 10 больных со стабилизацией средняя продолжительность жизни была  $4,1 \pm 1,2$  мес.

Традиционно для лечения больных с метастазами колоректального рака в печень используется 5-фторурацил, однако наибольший интерес в настоящее время вызывают его модификаторы (24, 25, 45, 62, 104). Совместное применение 5-фторурацила и лейковорина существенно улучшает результаты лечения (157, 162). Так, в исследовании (173, 232) среди 100 больных с метастазами колоректального рака в печень выживаемость при химиотерапии 5-фторурацилом и лейковорином составила 13,5 месяцев, при наблюдении — 7,5 месяцев.

При мета-анализе 9 рандомизированных исследований 5-дневный режим струйного введения 5-фторурацила с лейковорином был эффективен у 23%, в то время, как только 5-фторурацил — у 11% больных (D. Grohee).

Стандартные режимы лечения включают 5-фторурацил в дозе 375—425 мг/м<sup>2</sup> в день внутривенно струйно в течение 5 дней в сочетании с предварительным введением лейковорина в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> (216). Увеличение дозы лейковорина не увеличивает, по мнению большинства исследователей, эффективности лечения (45, 69, 65, 104, 158).

Лечебный эффект при умеренной токсичности наблюдается при применении режимов продолжительной инфузии (52, 26, 94, 134, 148, 220).

В исследование Machover D. (1986) вошло 44 больных с метастазами колоректального рака, не получавших предварительно химиотерапию. Проводилось лечение лейковорином 100 мг/м<sup>2</sup> 4-часовая инфузия, затем вводился 5-фторурацил 2,6 г/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой инфузии. Непосредственно в процессе инфузии 5-фторурацила больные получали лейковорин перорально 50 мг каждые 4 часа, 5 доз. Эффективность лечения составила 42,8%.

Создание противоопухолевых лекарств открывает новые возможности, в том числе и для лечения метастазов колоректального рака. Одним из таких препаратов является томудекс, который является специфическим ингибитором тимидилат синтетазы (ТС).

ТС является ключевым ферментом для 5-фторурацила и томудекса, но в отличие от 5-фторурацила томудекс блокирует ТС прямым путем. Избирательность противоопухолевого действия томудекса определяется снижением фолатной транспортной системы в клеточной

мембране опухолевой клетки. Препарат превращается в полиглутаматные формы, которые способны длительное время оставаться в клетке, оказывая противоопухолевое воздействие (58, 133).

В европейском исследовании при 1 фазе клинического изучения томудекса у 61 больного было установлено, что лечебная доза составляет 3 мг/м<sup>2</sup>. При этом наблюдали побочные эффекты различной степени тяжести — лейкопения (61%), тромбоцитопения (26%), диарея (61%), стоматит (48%), редко сыпь и другие побочные эффекты. Токсичность 3—4 степени отмечалась редко. Томудекс в дозе < 1,6 мг/м<sup>2</sup> не вызывал серьезных побочных реакций. Доза томудекса 3,5 мг/м<sup>2</sup> оказалась высокотоксичной (77, 132, 276).

В настоящее время используется рациональная терапевтическая доза томудекса 3 мг/м<sup>2</sup> в виде 15-минутной инфузии каждые 3 недели.

Заслуживает внимания препарат S-1, который состоит из тегафура, 3-циано-2,6-дигидропиридина (ЦДДП) и оксаната калия (ОК). ЦДДП задерживает активность ДПД (дигидропиримидиндегидрогеназы) в 200 раз больше чем специфический ингибитор ДПД — этинилурацил. ОК задерживает фосфорилицию 5-фторурацила в кишечнике. S-1 назначается по 45 мг/м<sup>2</sup> два раза в неделю в течение 4 недель, с недельным перерывом. В исследовании Rustuv Y. (1997) вошло 62 пациента с с метастазами колоректального рака в печень. При применении S-1 объективный эффект получен у 27,5% больных.

УФТ — препарат, состоящий из фторафура и урацила применяется для лечения распространенного колоректального рака. Превращение УФТ в печени во фтордезоксифуридин монофосфат задерживает активность тимидилат синтетазы, нарушая синтез ДНК. Помимо этого, образуется фторуридин трифосфат, повреждающий РНК. Урацил имеет важное значение в метаболизме 5-фторурацила. 5-фторурацил и урацил метаболизируются дигидропиримидиндегидрогеназой (ДПД). При их совместном введении происходит конкуренция за ДПД. При соотношении фторафура и урацила в УФТ 1:4 блокируется разрушение 5-фторурацила и увеличивается его противоопухолевый эффект. Фолиниевая кислота (лейковорин) увеличивает активность УФТ (33, 204).

В исследовании Pazdur R. (1998) 45 больных с метастазами колоректального рака в печень получили УФТ (300 мг/м<sup>2</sup>) и лейковорин (150 мг/м<sup>2</sup>) в разделенных дозах (каждые 8 часов) в течение 28 дней. Частота объективного эффекта составила 42,2%.

По мнению автора Jonson P.A., Dank A.A., Skot S.C. (1985) УФТ может заменить длительную инфузию 5-фторурацила.

Для лечения метастатического колоректального рака в последнее время активно используются некоторые другие новые препараты.

- **Капецитабин** (кселода) — пероральный препарат избирательно-го противоопухолевого действия. В желудочно-кишечном тракте, капецитабин сохраняется в неактивной форме. В ткани опухоли

под влиянием тимидин фосфорилазы препарат превращается в 5-фторурацил. Содержание 5-фторурацила в опухолевой ткани в 4 раза превышает таковое в нормальных тканях. В настоящее время капецитабин применяется в 3 режимах — 1330 мг/м<sup>2</sup> в день длительно перорально; 2500 мг/м<sup>2</sup> в день в течение 2 недель с перерывом в 1 неделю, 1650 мг/м<sup>2</sup> вместе с лейковорином 2 недели с интервалом в 1 неделю (49, 109).

Метаболизм кселоды в основном происходит в ткани печени. Исследование по изменению фармакокинетики капецитабина и его метаболитов под влиянием нарушений функций печени провели С. Twelves и соавт. (1999). В исследование вошли 14 пациентов с сохраненными функциональными возможностями печени и 13 больных, у которых наблюдались незначительные или умеренные функциональные нарушения в связи с метастатическим поражением печени. В течение 72 часов после однократного приема капецитабина в дозе 1255 мг/м<sup>2</sup> у больных исследовалась кровь и моча на содержание кселоды и его метаболитов. В результате авторы пришли к выводу, что незначительные и умеренные нарушения функций печени не влияют на фармакокинетические параметры капецитабина и его метаболитов и при назначении препарата больным с метастатическим поражением печени, у которых регистрируются нарушения печеночных функций легкой и средней степени, нет необходимости в редукции дозы препарата.

● **Иринотекан** (СРТ-11) — ингибитор топоизомеразы-1. Иринотекан может быть использован в 3 режимах:

- 1) 350 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели;
- 2) 90—100 мг/м<sup>2</sup> 1—3 дня 1 раз в 3 недели;
- 3) 100—115 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю.

Основное применение к настоящему времени иринотекан имеет при 2-й линии химиотерапии (после 5-фторурацила и лейковорина) (228).

Применение иринотекана часто связано с тяжелыми побочными эффектами, такими как нейтропения и диарея, иногда угрожающими жизни пациентов, Bugat R. (1995).

Оксалиплатин способен усилить противоопухолевый эффект 5-фторурацила и лейковорина, обладая влиянием на ТС при незначительных побочных эффектах (50, 58, 59, 210). В основном, оксалиплатин используется как модификатор комбинации 5-фторурацил + лейковорин.

Для лечения больных с метастазами в печень колоректального рака, рака желудка, поджелудочной железы многие годы применяется регионарная химиотерапия.

В 1950 году, после публикации первых сообщений по клинической химиотерапии, С.Т. Клопп и соавторы начали работы по непосредственному введению в артерию, питающую опухоль, цитостатиков, в результате чего достигалась высокая концентрация лекарства в опухолевой ткани с минимальными побочными общими реакциями.

Фторурацил, вводимый в дозе 500—750 мг в день и фтордезоксифторурацил из расчета 0,1—0,3 мг/кг инфузионно, внутривенно (В. Cady, 1974, J. Niiderguger, 1984). Регионарная химиотерапия проводится обычно в течение 2 недель с 2-х недельным интервалом и повторяется ежемесячно. Лимитирующей токсичностью является тошнота, рвота, боли в животе, диарея, холангиогепатит. Экскреция с желчью активных метаболитов фторурацила и фтордезоксифторурацила является причиной развития билиарного склероза при внутривенной артериальной химиотерапии. Уровень этих метаболитов одинаково высокий как при внутривенных, так и внутривенных инфузиях, однако при использовании фтордезоксифторурацила частота холангиогепатитов выше, чем при лечении больных фторурацилом.

Высокие дозы митомицина С и фторурацила вводились больным при изоляции печеночных вен. С учетом эффектов, полученных при данных исследованиях — 67% полных и 26% частичных, авторы считают, что данный метод может быть использован при метастазах небольших размеров, в том числе при гиповаскуляризованных образованиях (K. Aigner, 1987).

K. Selter и соавторы в 1991 году в рандомизированном исследовании сравнили результаты регионарной внутривенной химиотерапии фтордезоксифторурацилом по 0,3 мг/кг в сутки с перемежающимся ежемесячным введением митомицина С 10 мг/м<sup>2</sup> или BCNU — 150 мг/м<sup>2</sup>, эффективность составила 32 и 45%, соответственно, продолжительность жизни 14,9 и 18,8 месяцев, при этом токсичность была более выражена у больных, получавших ФУДР в комбинации с митомицином или BCNU.

Y. Arai и соавторы в 1991 году использовали фторурацил в виде 5-часовой внутривенной инфузии по 1 г/м<sup>2</sup> в еженедельном режиме у 15 больных, у 11 отмечен выраженный эффект, у одного — полный. В исследовании Sati F. (1989) больные колоректальной карциномой с метастазами в печень получали фтордезоксифторурацил 0,2 мг/кг в течение 2 недель системно, другая группа — фтордезоксифторурацил внутривенно. Разницы в продолжительности жизни больных в обеих группах не отмечено, в то же время, пациенты, ответившие на лечение, прожили 31 месяц, с прогрессированием заболевания — 16 месяцев.

Японские авторы использовали режим ФАМ для лечения больных метастазами рака желудка, ободочной и прямой кишок. Режим химиотерапии: 5ФУ — 334 мг/кг 1 раз в неделю, адриамицин 20 мг/м<sup>2</sup> — 1 раз в 4 недели, митомицин с 2,7 мг 1 раз в 2 недели, все препараты вводились струйно в печеночную артерию. При раке желудка у 9 из 11 оцененных больных достигнут выраженный эффект от проводимого лечения (3 полных и 6 частичных ответов), 50% больных прожили более 1 года. Из 32 больных с метастазами в печень колоректального рака у 65,6% отмечен эффект на проводимую терапию (Y. Arai, 1988).



У нелеченных ранее больных с нерезектабельным метастазами в печень колоректального рака исследовалась эффективность и токсичность трех режимов введения 5-фтордезоксифуридина (5-ФУДР). 1 группа — 5-ФУДР 0,3 мг/кг в день и лейковорин 30 мг/м<sup>2</sup> — 14 суток непрерывной внутривенной инфузии с 4-х недельным интервалом. 2 группа больных — 5-ФУДР 0,25 мг/кг в день, лейковорин 30 мг/м<sup>2</sup> — 14 суток с 2-х недельным интервалом, 3 группа — ФУДР 0,3 мг/кг в день, лейковорин 15 мг/м<sup>2</sup> — 14 дней с 2-х недельным интервалом. Общая эффективность у 42 оцененных больных составила 56%, средняя продолжительность жизни 24,2 месяца, эффективность в группах 30, 54, 75% соответственно для 1, 2, 3 групп. У 12% больных развился билиарный склероз (N. Kemeny, 1994).

Исследования M. Verucelli (1994) показали, что при применении 5-ФУДР 0,2 мг/кг в день, лейковорина 7,5 мг/м<sup>2</sup>, дексаметазона и болюсного введения митомицина С достигнута эффективность 66,6% при низкой токсичности.

Выраженная нейротоксичность, гипофосфатемия и нарушение функции сердечной мышцы отмечены Mavligit G. (1992) при попытке применения опухолево-некротического фактора при внутриартериальном его введении у больных колоректальным раком с метастазами в печень.

Метастазы рака желудка в печень резистентны к химиотерапии. Японские онкологи на основании последних исследований пришли к выводу, что для оценки эффективности противоопухолевых препаратов при лечении метастазов рака желудка в печень, целесообразно исследовать на чувствительность к тем или иным противоопухолевым агентам клетки первичной опухоли. 20 больных с метастазами рака желудка лечили методом длительной регионарной внутриартериальной химиотерапии, 7 пациентов получали системную химиотерапию. Образцы удаленной первичной опухоли желудка были исследованы на чувствительность к различным цитостатикам. Лечение проводилось без учета результатов данного исследования. 9 больных получали препараты, которые оказались эффективными при проведении проб на чувствительность в образцах. Среди этих больных зарегистрировано 2 полных и 2 частичных эффекта. Продолжительность жизни этих пациентов была достоверно больше по сравнению с теми больными, которым проводили химиотерапию препаратами, не эффективными в отношении первичной опухоли.

Митомицин С применял Hartman J. (1999) у больных с распространенным раком желудка в качестве 2 линии химиотерапии. Митомицин вводился в виде длительной непрерывной внутривенной инфузии (в течение 120 часов) в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> с последующим 3-х недельным перерывом. Лечение проводилось на фоне приема преднизолонa (по 50 мг в день в течение 5 дней). Средний возраст больных составил 63 года, первичная опухоль была удалена у 12 больных. У большинства



больных (17) метастазы локализовались в печени, у 13 отмечена диссеминация по брюшине, у 3 — метастатическое поражение костей, у 5 — легких. Местнораспространенный рак желудка выявлен у 10 больных. В наблюдаемой группе больных констатирован 1 полный и 5 частичных эффектов от лечения. Общая эффективность лечения составила 30%. Медиана выживаемости составила 3,6 месяцев. Наихудшие результаты от лечения митомицином С зарегистрированы у больных, которые получали 1-ю линию химиотерапии на базе цисплатина и таксола.

В своем исследовании Т. Уемуга (1996) сравнил эффективность внутриартериальной инфузии цис-платина, адриамицина, 5-фторурацила больным с метастазами рака желудка в печень с системным введением тех же препаратов. Катетер устанавливался в печеночную артерию либо через левую подключичную артерию или непосредственно во время лапаротомии. 16 больных была проведена регионарная полихимиотерапия вышеуказанными препаратами, в 23 случаях больные получали системную химиотерапию. В результате исследования 62,5% больных отреагировали на внутриартериальное введение цитостатиков. Медиана выживаемости для больных данной группы составила 395 дней, в то время как для больных, получавших системную химиотерапию — 198 дней ( $p < 0,01$ ).

44 пациента с метастазами рака желудка в печень были включены в исследование Вокс Н. и соавт. (1999). Проводилась вторая фаза клинических испытаний комбинации цис-платина и иринотекана для лечения метастазов рака желудка. 21 из 44 пациентов «ответили» на проведенную терапию. В одном случае наблюдалась полная ремиссия. Медиана выживаемости составила 272 дня для всех больных, 322 дня для 29 больных, которые не получали предварительно химиотерапии. У 25 больных развилась нейтропения 4 степени, у 9 пациентов наблюдалась диарея 3 и 4 степени.

Роль химиоэмболизации в лечении синхронных печеночных метастазов рака поджелудочной железы изучали Falconi M. (1999). В исследование включено 80 больных с метастазами рака поджелудочной железы в печень. У 28 (35%) больных метастазы в печень были обнаружены одновременно с первичной опухолью. 12 из этих 28 больных была произведена паллиативная резекция поджелудочной железы и 1 или более курсов химиоэмболизации печени. Медиана выживаемости составила 35,4 месяцев. Результаты этого исследования говорят о том, что химиоэмболизация в сочетании с хирургическим удалением первичной опухоли может оказаться эффективным методом при лечении больных с метастазами в печень рака поджелудочной железы.

## СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

### Результаты длительной регионарной химиотерапии у больных с метастазами в печень рака прямой и ободочной кишок, рака желудка и поджелудочной железы

В исследование включено 66 больных. Большую часть (50 человек — 77%) составили пациенты с метастазами в печень рака ободочной и прямой кишок. Больных раком желудка было 11 (17%), больные с метастазами аденокарциномы головки поджелудочной железы составили меньшую группу (5 человек, 6%).

Среди пациентов с метастазами колоректального рака 46% больных были в возрасте от 31 до 50 лет, старше 50 лет — 54% пациентов, 26 мужчин и 24 женщины.

Локализация первичной опухоли в различных отделах толстой кишки представлена в таблице 7.

Таблица 7

Распределение больных по возрасту и полу

Возраст в годах	31—40		41—50		51—60		61—68		Всего
Число больных	9		14		23		4		50
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	
	6	3	6	8	12	11	2	2	

Первичная опухоль была удалена у всех больных. Операции в объеме гемиколонэктомии выполнены у большинства больных — 45 (90%) и резекции у 5 больных (10%).

У 66% больных метастазы в печени диагностированы в сроки от 0 месяцев (синхронные метастазы) до 2 лет, у 6 больных (12%) мы наблюдали метастазирование в печень в более поздние сроки — через 42—81 месяц.

У подавляющего числа больных (82%) было билобарное поражение органа, причем размеры очагов поражения достигали 15 см, метастазы, как правило, (90%) были множественными.

Кроме метастатического поражения печени, на момент начала регионарной химиотерапии, у 3-х больных (6%), диагностировано метастатическое поражение легких, у 4 пациентов поражение забрюшинных лимфатических узлов (8%).

До начала регионарной химиотерапии, 20 больных (40%) получали системную химиотерапию: 6 профилактическую с включением фторурацила, фторафура, циклофосфана, метотрексата и 14 по поводу выявленных метастазов в печени или легких, из препаратов исполь-

зованы фторурацил и лейковорин, фторафур, адриамицин, митомин С, у всех больных химиотерапия была неэффективна.

Таким образом, коротко резюмируя общие сведения о больных, получавших длительные внутривенные инфузии цитостатиков, можно отметить, что раннее метастазирование в печень после удаления первичной опухоли, — к двум годам после операции метастазы в печени имели 66% больных, значительное опухолевое поражение печени — 90% — тотальное или субтотальное поражение печени, наличие других, кроме печени, метастазов (14%) и отсутствие эффекта на проводимое системное лечение, свидетельствуют о крайне агрессивном течении опухолевого процесса.

Таблица 8

**Число больных и число курсов регионарной внутривенной химиотерапии у больных колоректальным раком**

Число курсов	Число больных	Всего курсов
1	6	6
2	26	52
3	13	39
4	4	16
9	1	9
Всего:	50	122

Таблица 9

**Использованные режимы лечения, число курсов химиотерапии**

Используемый режим лечения	Число курсов химиотерапии
Фторурацил	74
Фторурацил, адриамицин	1
Фторурацил, адриамицин, цис-платин	47
Всего:	122

В таблицах 8, 9 представлено число больных, число курсов химиотерапии, схемы введения цитостатиков больным колоректальным раком с метастазами в печень.

Большинство пациентов (39 больных — 78%) получали по 2 и 3 курса химиотерапии, наиболее часто нами использован режим монокимиотерапии фторурацилом — 74 курса лечения, что составляет 60,6% от всех курсов.

Режим фторурацил, адриамицин, цис-платин применен на 47 курсах лечения (38,5%).

Таблица 10

**Результаты регионарной внутрипеченочной химиотерапии у больных метастазами рака прямой и ободочной кишок в печень**

	Прогрессирование	Стабилизация	25% регрессия	50% регрессия
Число больных	14	24	10	2
В % к общ. числу б-х	28%	48%	20%	4%
			24%	

В таблице 10 представлены общие результаты регионарной внутрипеченочной химиотерапии у больных метастазами колоректального рака в печень.

Полной регрессии опухоли в печени мы не зарегистрировали ни у кого из пациентов.

Почти у половины больных (48%) мы наблюдали стабилизацию опухолевого процесса в печени, и у 12 больных — частичный или минимальный эффект (24%), число больных с частичным эффектом и стабилизацией опухолевого процесса составило 68%. Прогрессирование опухолевого процесса зарегистрировано у 28% пациентов.

Таблица 11

**Результаты регионарной внутрипеченочной химиотерапии у больных колоректальным раком с метастазами в печень в зависимости от использованных схем лечения**

Схема лечения	Число больных	Эффективность			
		Прогрес.	Стабилиз.	25%	50%
Фторурацил	19	7	9	2	1
Фторурацил + адриаамицин	1	1	0	0	0
Фторурацил + адриаамицин + цис-платин	30	6	15	8	1
Всего:	50	14	24	10	2

В таблице 11 представлены результаты химиотерапии в зависимости от использования схем химиотерапии.

При применении фторурацила число регрессий составило 15,8%, стабилизаций — 47,3%, прогрессирований — 36,8%, регрессий опухолей в печени при применении 3 компонентной комбинации ФАП составляет 30%, что достоверно отличает этих больных от пациентов, по-

лучавших монохимиотерапию одним фторурацилом, число больных со стабилизацией опухолевого процесса — 50%, с прогрессированием — 20%.

Таким образом, если принимать во внимание, что больные с метастазами в печень колоректального рака относятся к пациентам с высокорезистентными опухолями и считать стабилизацию за эффект, то число эффективно леченных монохимиотерапией фторурацилом составляет 63,1%, полихимиотерапией трехкомпонентной комбинацией ФАП — 80%.

Таблица 12

**Первая и вторая линия химиотерапии у больных метастазами рака прямой и ободочной кишок в печень**

I линия химиотерапии. Используемый режим	Число курсов	Оценка	II линия химиотерапии. Используемый режим	Число курсов	Оценка
Фторурацил (ФУ)	2	Стабилизация	ФАП	2	25%
То же	1	Прогрессирование	ФАП	1	Прогрессирование
То же	1	Прогрессирование	ФАП	2	Прогрессирование
То же	2	Стабилизация	ФАП	2	Стабилизация
То же	2	25%	ФАП	1	50%
То же	2	25%	ФАП	1	25%
То же	1	Стабилизация	ФАП	1	Стабилизация
То же	5	Стабилизация	ФАП	4	25%
То же	2	Прогрессирование	ФАП	1	Стабилизация
ФУ + адриамин	2	Прогрессирование	ФАП	1	Стабилизация

В таблице 12 представлены схемы первой и второй линии химиотерапии у исследуемой группы больных при прогрессировании опухолевого процесса. При использовании фторурацила или фторурацила с адриамицином перевод на 3-х компонентную комбинацию ФАП (4 больных) у 2 больных эффекта не имела и у 2 отмечена стабилизация опухолевого процесса, при стабилизации (4 больных) перевод на ФАП индуцировал 25% регрессию у 2, и при регрессии 25% — у 2 при



применении ФУ, перевод на ФАП индуцировал регрессию 50% у одного больного.

Таким образом, у единичных больных при применении ФУ и прогрессировании, перевод на схему ФАП дает положительный эффект, ясно, что лечение следует начинать с комбинированной, а не с монохимиотерапии.

Исходные уровни активности внутриклеточных (АЛТ, АСТ) и мембраносвязанных (ЩФ, гамма-ГТ) ферментов у больных колоректальным раком с метастазами в печень достоверно ( $p < 0,05$ ) отличались у пациентов с оценкой лечения «стабилизация» и «регрессия» по сравнению с больными, у которых зарегистрировано прогрессирование заболевания.

Таблица 13

**Исходные уровни активности ферментов сыворотки периферической крови у больных с различной оценкой лекарственного лечения**

Активность фермента е/л	Регрессия, стабилизация 12 больных	Прогрессирование 14 больных
АЛТ	68,7 ± 10,3	154,5 ± 39,1
АСТ	54,5 ± 10,8	181,5 ± 50,4
ЩФ	111,5 ± 15,6	325,5 ± 54,1
Гамма-ГТ	134,8 ± 17,3	279,8 ± 50,1

Исходные уровни активности АЛТ, АСТ, ЩФ и гамма-ГТ могут служить прогностическими факторами у больных, получающих регионарную химиотерапию.

Далее мы проанализировали результаты длительной инфузии цитостатиков в печеночную артерию у пациентов, которые по поводу ранее выявленных метастазов в печень получали системную химиотерапию с включение митомицина С, фторурацила и лейковорина, адриамицина, фторафура.

Из 14 больных, с прогрессированием на фоне системной химиотерапии, лишь у 4 при применении комбинированной полихимиотерапии по схеме ФАП удалось добиться кратковременной стабилизации, у всех остальных как при применении монохимиотерапии фторурацилом так и при использовании трехкомпонентной комбинации фторурацил, цис-платин, адриамицин отмечалось прогрессирование опухолевого процесса. На этом основании можно сделать вывод о том, что регионарная внутривенная химиотерапии у больных с прогрессированием в печени на фоне системного лечения не эффективна.

Анализ эффективности лечения в зависимости от степени васкуляризации опухоли в этой группе больных показал, что у подавляющего большинства больных — 48 (86%) были опухоли гипо- или аваскулярного типа.

Все же отметим, что частичный эффект, достигнутый нами у 2 больных, отмечен при опухолях высокой степени васкуляризации.

Нами проанализированы данные по продолжительности жизни больных с метастазами колоректального рака в печень, которые получали длительные внутриартериальные внутripеченочные инфузии цитостатиков. К одному году после начала регионарной химиотерапии погибает большая часть больных — 72%, к двум годам — 92%. Выживаемость в один год составила всего 28%, выживаемость в 2 года — 8%, более 2 лет живут всего 2% больных.

### **Результаты регионарной внутрипеченочной химиотерапии у больных раком желудка с метастазами в печень**

В группу больных с метастазами рака желудка в печень вошли 11 пациентов, из них женщин было 3 (27,2%), мужчин 7 (63,7%) в возрасте от 36 до 63 лет.

Морфологическая верификация опухоли в желудке получена у всех больных: низкодифференцированная аденокарцинома у 4, умеренно-дифференцированная аденокарцинома у 5, у 2 пациентов аденокарцинома со слизеобразованием. Первичная опухоль была удалена у всех больных.

Объем оперативного вмешательства был следующим: субтотальная резекция у 8 больных, гастрэктомия у 2 и гастрэктомия с нефрэктомией у 1 больного.

Морфологическая верификация метастазов в печени получена у 4 больных (лапароскопия с биопсией), у 4 диагноз основывался на данных ревизии органов брюшной полости во время операции, у остальных 3 диагноз метастатического поражения печени основывался на характерных изменениях, выявленных при КТ, УЗТ и ангиографических данных.

Время диагностики метастатического поражения печени после проведения операции на желудке было различным и колебалось от 0 (синхронные метастазы) до 6—10 месяцев у 5 больных, у 2 — метастазы возникли через 36 и 42 месяца после операции на желудке.

На момент начала регионарной внутripеченочной химиотерапии кроме метастатического поражения печени, у 2 больных выявлены метастазы в забрюшинные лимфоузлы, у одного — в легкие.

Ранее системную химиотерапию фторурацилом получали 2 больных, один пациент — фторурацил и лучевую терапию.

Размеры очагов колебались от 2,5 до 8,0 см. Поражение печени было билобарным, множественным.

11 больных данной группы получили 16 курсов химиотерапии фторурацилом или фторурацилом и адриамицином или химиотера-

пию по схеме FAP. По 1 курсу — 6 больных, по 2 курса — 5 больных. Чаще использовался режим с применением 3 препаратов — фторурацила, адриамицина и цис-платина.

Таблица 14

**Число больных и курсов регионарной химиотерапии**

Число курсов	Число больных	Всего курсов
1	6	6
2	5	10
Всего:	11	16

Таблица 15

**Используемые режимы длительной регионарной внутривенной химиотерапии**

Используемый режим	Число больных	Число курсов
Фторурацил	1	1
Фторурацил + адриамицин	2	3
Фторурацил+адриамицин+цис-платин	8	12
Всего	11	16

Эффективность лечения оказалась крайне низкой. Регрессии опухоли не зарегистрировано ни в одном случае, стабилизация опухолевого процесса отмечена у 4 больных (36,4%), у 7 пациентов (63,6%) произошло прогрессирование заболевания.

Мы сравнили результаты регионарной химиотерапии у больных с метастазами рака желудка в печень с результатами лечения 16 больных, которые получали системную химиотерапию фторурацилом с аллопуринолом по методикам, предложенным нами ранее (Е.М. Рощин, 1983), а также нелеченными больными — группы исторического контроля. Группы пациентов были сравнимы как по степени распространения опухолевого процесса в печени, так и по функциональным печеночным показателям. Результаты этого сравнительного исследования представлены в таблице 16.

Таблица 16

**Группа больных исторического контроля**

Группы больных	Число больных	Эффективность лечения		Продолжит. жизни
		Прогрес.	Стабилиз.	
1. Рак желудка с метастазами в органы брюшной полости, кроме печени	20	Больные 1 и 2 группы специального лекарственного лечения не получали		6,6 ± 0,7

Группы больных	Число больных	Эффективность лечения		Продолжит. жизни
		Прогрес.	Стабилиз.	
2. Рак желудка с метастазами в печень	20			$3,8 \pm 0,7$
3. Рак желудка с метастазами в печень (системная химиотерапия)	16	6 37,5%	10 62,5%	$4,5 \pm 0,3$
4. Рак желудка с метастазами в печень (регион. химиотерапия)	11	7 63,6%	4 34,4%	$6,1 \pm 1,1$

Метастазирование в печень резко ухудшает прогноз заболевания, о чем свидетельствует статистически достоверная разница в продолжительности жизни между первой и второй группами ( $p < 0,05$ ). Регионарная химиотерапия, как показывают результаты сравнительного анализа, не имеет преимуществ перед системной. Итак, результаты лечения больных с метастазами рака желудка в печень остаются крайне неудовлетворительными. В то же время, важным практическим выводом является тот факт, что пораженная метастазами печень способна переносить значительные химиотерапевтические нагрузки — дозы вводимых внутриаартериально лекарств значительно превышают те, которые вводятся системно.

### **Результаты регионарной внутрипеченочной химиотерапии у больных с метастазами рака поджелудочной железы в печень**

В группу было включено 5 больных, один мужчина и 4 женщины в возрасте от 41 до 57 лет. Все они были ранее оперированы, трое в объеме гастро-панкреатодуоденальной резекции, двум больным произведена резекция тела и хвоста поджелудочной железы со спленэктомией. До начала регионарной химиотерапии 2 больных получали системную химиотерапию с включением фторурацила, адриамицина, циклофосфана по поводу рецидива рака тела и головки поджелудочной железы без эффекта.

На момент начала регионарной химиотерапии, кроме метастатического поражения печени, которое носило множественный характер с размерами очагов поражения от 2 до 4 см, у 2 больных диагностиро-

ван рецидив в зоне операции, у 3 кроме того еще и метастатическое поражение забрюшинных лимфоузлов. Из представленной характеристики больных легко сделать вывод о крайней «запущенности» опухолевого процесса у пациентов данной группы. Следует отметить, что для проведения регионарной химиотерапии дистальный конец катетера фиксировался в чревном стволе, а не в системе печеночной артерии.

5 больных данной группы в общем получили 10 курсов регионарной химиотерапии фторурацилом или адриамицином, либо полихимиотерапии по схеме FAP, при этом ни в одном случае мы не зарегистрировали объективного противоопухолевого эффекта. Стабилизация отмечена у 3, прогрессирование у 2 больных. Средняя продолжительность стабилизации составила 3,5 месяцев, а средняя продолжительность жизни для всей этой немногочисленной группы пациентов не превышала 4,2 месяцев с момента начала лечения.

Несмотря на скромные результаты лечения больных с метастатическим поражением печени при опухолях желудочно-кишечного тракта, мы считаем принципиально неправильным отказ от лекарственной терапии у этой категории пациентов. В ряде случаев даже у больных с желтухой и асцитом можно добиться клинического улучшения. Малоудовлетворительные результаты лечения больных этой группы должны служить стимулом к поиску новых терапевтических подходов.

## **Химиотерапия у больных с метастазами рака молочной железы в печень**

### **Литературная справка**

Рак молочной железы является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований. По данным ВОЗ, к началу 80-х годов рак молочной железы по абсолютному числу случаев в мире вышел на первое место среди злокачественных опухолей у женщин (1984).

Абсолютное число больных раком молочной железы, учтенных онкологическими учреждениями в 1992 году, составило 34338 человек — 17,4%, а в возрасте 40—60 лет — 64,9—103,3% на 100000 населения (Е.М. Аксель, В.В. Двойрин, Н.Н. Трапезников, 1994).

Изолированное метастатическое поражение печени при раке молочной железы регистрируется в 50% (S. Schneebaum, 1994). Чаще в опухолевый процесс вовлечены и другие органы и системы.

Наличие метастазов в печени — очень плохой прогностический признак у больных раком молочной железы. Печеночные метастазы считаются наименее чувствительными к химиотерапии по сравнению с метастазами в другие органы. Продолжительность жизни больных с поражением печени меньше, чем у пациентов с другими проявлениями болезни.



Продолжительность жизни нелеченных больных с метастазами в печень коротка и составляет по данным M. Kitada (1993) 5 месяцев. Лечение больных с метастазами в печень представляется чрезвычайно трудной задачей онкологов-клиницистов. Результаты системной, регионарной химиотерапии, а также иммуно- и гормонотерапии у данного контингента больных в настоящее время нельзя считать удовлетворительными. Медиана выживаемости не превышает одного года (Seifert J., 1999).

Больным с метастатическим поражением печени без метастазов в другие органы и системы может быть проведено хирургическое лечение. О результатах резекции печени у 17 больных при изолированных печеночных метастазах рака молочной железы сообщает Selzner M. (2000). Средний возраст больных на момент установления диагноза рака молочной железы составил 48 лет. 10 пациенткам проведена неоадьювантная высокодозная химиотерапия. 7 из 17 пациенток живы и находятся под наблюдением в течение 12 лет; 5-летняя выживаемость в группе составила 22%. Одна больная умерла от фиброзной пневмонии на фоне лечения кармустином. У 67% больных вновь возникли метастазы в печени. Более агрессивное течение болезни отмечено у пациенток, у которых метастазы были обнаружены через год и менее после резекции печени.

Fumelou P. (1996) проанализировал результаты применения таксотера в качестве 1 линии химиотерапии у больных с распространенным раком молочной железы с учетом наличия или отсутствия у больных метастазов в печени. Среди 209 больных, включенных в исследование, метастазы в печени обнаружены у 39%. Таксотер вводился в дозе 75—100 мг/м<sup>2</sup>. Медиана выживаемости среди всех включенных в исследование больных составила 16,4 месяца и 14,7 месяцев для пациенток с поражением печени. Аналогичные результаты получены при исследовании продолжительности жизни 129 больных с метастазами рака молочной железы, которые получали таксотер в качестве 2 линии химиотерапии. Частота противоопухолевого эффекта и продолжительность жизни не были ниже у 57% пациенток с метастазами в печени. Результаты исследования указывают на то, что наличие метастазов рака молочной железы в печень не уменьшает вероятности «ответа» на применение таксотера в качестве 1 или 2 линии химиотерапии распространенного рака молочной железы.

По мнению Alexandre J. таксотер (100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели), применяемый для лечения распространенного рака молочной железы оказывает лечебный эффект у больных с метастазами в печень, однако следует крайне осторожно использовать препарат у больных с нарушением печеночных функций (уровень трансаминаз в полтора раза выше нормальных значений, уровень щелочной фосфатазы — в 3 раза превышает норму). В этих случаях доза препарата должна быть уменьшена до 75 мг/м<sup>2</sup>.

В исследовании Nistico C. (1999) для лечения 51 больной с распространенным раком молочной железы применяли лонидамин (препарат, потенцирующий цитотоксическую активность некоторых противоопухолевых лекарств, в том числе антрациклиновых антибиотиков) 450 мг в день перорально на протяжении всего курса лечения и эпирубицин (25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно) 1 раз в неделю в течение 24 недель. У 29 из 51 больной отмечен объективный противоопухолевый эффект. Среди 12 наблюдаемых пациенток с метастатическим поражением печени лечебный эффект зарегистрирован у 8 больных. Средняя продолжительность эффекта составила 12,4 месяцев. Медиана выживаемости составила 23 месяца. Токсичность оказалась незначительной.

Комбинацию 5-фторурацила и высоких доз фолиниевой кислоты использовал для лечения 24 больных с метастазами рака молочной железы в печень, рефрактерными к 1-й линии химиотерапии Gebbia V. (1999). Лечение проводилось по следующей схеме: после внутривенной инфузии 5-фторурацила (400 мг/м<sup>2</sup>) вводилась фолиниевая кислота (100 мг/м<sup>2</sup> — 2-х часовая инфузия), затем продолжалось введение 5-фторурацила (600 мг/м<sup>2</sup> в виде 22-часовой инфузии). Лечение продолжалось в течение 2 дней. Курс повторяли каждые 15 дней. Полный эффект зарегистрирован у 1 больной (4%), частичный эффект отмечен в 6 случаях (25%). Средняя продолжительность регистрируемого эффекта составила 8,4 месяца. У 6 больных (25%) зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса в печени, средняя продолжительность стабилизации составила 4 месяца. Прогрессирование заболевания отмечено у 11 пациенток (46%). Субъективное улучшение общего состояния отметили все больные с эффектом от лечения и 3 пациентки с оценкой «стабилизация». Одновременно 7 из 10 больных с метастатическим поражением костей также отметили уменьшение болевого синдрома при сокращении приема анальгетиков. Медиана выживаемости в группе составила 13 месяцев. Тяжелых осложнений и побочных эффектов от проведенной химиотерапии не зарегистрировано.

П фазу клинических испытаний комбинации таксотера и гемцитабина для лечения метастатического рака молочной железы, у больных, ранее получавших химиотерапию с антрациклинами, провел Mavroudis D. с соавторами (1999). В исследование вошли 52 пациентки с различной локализацией метастазов, в том числе, в печени. Лечение проходило по следующей схеме: гемцитабин — 900 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й день, таксотер — 100 мг/м<sup>2</sup> 8 день. Лечение повторялось каждые 3 недели. С 9-й по 16-й день больные получали Г-КСФ 5 мкг в сутки п/к. Средний возраст больных составил 57 лет. Для 27 пациенток данное лечение являлось 2 линией химиотерапии, для 25 — третьей и более линиями. Полный эффект зарегистрирован у 7 больных (14%), частичный — у 21 (40%). Общая эффективность составила 54%. У 15 пациенток (29%) отмечена стабилизация опухолевого процесса,

у 9 (17%) произошло прогрессирование заболевания. У 4 пациенток ранее на фоне монокимиотерапии таксанами зарегистрировано прогрессирование заболевания, комбинация гемцитабина и таксогера привела к частичному эффекту. Эффект наблюдался при любой локализации метастазов, в том числе, и у пациенток с метастатическим поражением печени (36%). Средняя продолжительность регистрации эффекта от лечения составила 3,6 месяца. Нейтропения 3 степени развилась у 10 больных (19%), 4 степени — у 5 (10%). В 9 случаях (17%) развилась тромбоцитопения 3 степени, в 2-х — 4 степени тяжести. Остальные побочные эффекты были не выраженными.

Д.В. Комовым с соавт. (1984) были проведены исследования по системной химиотерапии у больных раком молочной железы с метастазами в печень. В группу включено 30 пациенток в возрасте от 22 до 56 лет.

Больные были разделены на 2 группы: в 1 группе пациентки получали адриамицин, во 2-й — не получали его.

Адриамицин использовался в известной стандартной комбинации САФ: адриамицин — 20—30 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й день лечения внутривенно струйно, 5-фторурацил — 500—750 мг внутривенно струйно в 1-й и 8-й день, циклофосфан — 200—400 мг внутривенно или внутримышечно с 1-го по 14-й день (13 больных первой группы).

Во 2 группу вошло 13 больных, которые получали комбинированную химиотерапию с включением препаратов: циклофосфан — 200—400 мг с 1-го по 14-й день, метотрексат — 20—30 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й день, 5-фторурацил — 200—400 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й день.

4 больных получали гормональную терапию в сочетании с цитостатиками (3 группа).

В таблице 17 представлены результаты химиотерапии в вышеуказанных группах больных с метастазами рака молочной железы в печень.

Таблица 17

**Результаты химиотерапии больных с метастазами рака молочной железы**

Группы больных	Оценка результатов лечения				
	полный эффект	частичный эффект	стабилизация	прогрессирование	всего
I	0	8	0	5	13
II	0	6	0	7	13
III	0	0	2	2	4
Всего:	0	14	2	14	30

Как следует из представленных в таблице сведений, почти у половины больных достигнут эффект от проводимого лечения. Следует отметить, что у данной категории больных даже желтуха и асцит не

являются противопоказанием для назначения цитостатических средств.

В 10 случаях отмечена гематологическая или желудочно-кишечная токсичность, однако не наблюдалось инфекционных осложнений с летальным исходом на фоне лейкопении.

В 1994 году обобщены результаты лечения 56 больных раком молочной железы с неоперабельными метастазами в печени Arai Y., которые получали болюсное введение фторурацила 330 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 2 недели, адриамицин 20 мг/м<sup>2</sup> каждые 4 недели и митомицин С 2,7 мг/м<sup>2</sup> каждые две недели, другая группа пациентов — фторурацил 330 мг/м<sup>2</sup> и эпирубицин 20 мг/м<sup>2</sup> каждые две недели. Побочные токсические реакции и осложнения, включая миелосупрессию, наблюдались у 41%, окклюзия печеночной артерии у 23%, острый гастрит у 20%. Выживаемость для всей группы больных была лишь 12,6 месяцев, однако авторы считают, что внутриартериальные введения удлинляют продолжительность жизни.

Комбинированная химиотерапия с включением циклофосфида 500 мг/м<sup>2</sup>, — болюсное введение в печеночную артерию, доксорубин — 60 мг/м<sup>2</sup> за 48 часов непрерывной инфузии и фторурацила — 4,5 г за 72 часа внутриартериальной инфузии применена Fracchini G. (1993). После 3-х курсов регионарной внутрипеченочной химиотерапии ответившие на лечение больные получали фторурацил, циклофосфан и доксорубин в стандартных режимах системно.

Эффективность была высокой — 81% больных ответили на лечение, среднее время ремиссии 12 месяцев, выживаемость 18 месяцев. У одной больной развился цирроз печени.

В сравнительном исследовании Schneebaum S. (1994) ретроспективно оценены 74 больных с метастазами в печень рака молочной железы, 50% из них имели только метастатическое поражение печени, больные получали регионарную химиотерапию с включением цитоксана, фторурацила, метотрексата, адриамицина со средней продолжительностью жизни 27 месяцев. Продолжительность жизни больных, получавших системное лечение, всего лишь 5 месяцев; эти исследования подтвердили более высокую эффективность агрессивной регионарной химиотерапии по сравнению с системной.

Maeda Y. (1999) применял регионарную внутриартериальную химиотерапию таксотером для лечения метастазов в печень рака молочной железы у 55-летней женщины. У больной определялись множественные метастазы в в печени. Таксотер вводился в печеночную артерию в дозе 20 мг в неделю. В процессе лечения не было отмечено серьезных побочных реакций. При компьютерной томографии печени через 3 месяца после начала лечения констатирован частичный эффект.

Об успешном лечении метастазов рака молочной железы в печень сообщает Kim S. J. (1999). У больной 63 лет через 2 года после комбинированного лечения по поводу рака молочной железы T2N1M0



2 стадии выявлены множественные метастазы в печень и легкие. Больная получила 6 курсов химиотерапии по схеме CAF. Лечение оказалось эффективным в отношении метастазов в легкие (зарегистрирован полный эффект), однако опухолевые очаги в печени остались без изменений. Больной назначена химиотерапия с использованием 5-ФУ, циклофосфана, митоксантрона. Несмотря на проводимое лечение процесс в печени прогрессировал. Было решено провести регионарную химиотерапию таксотером. Таксотер вводился в печеночную артерию в дозе 40 мг 1 раз в месяц в виде 1-часовой инфузии. Проведено 4 курса регионарной химиотерапии таксотером. Серьезных побочных реакций не отмечено. Зарегистрирован частичный эффект. Автор считает, что таксотер может эффективно использоваться для внутриаартериальной регионарной химиотерапии метастазов рака молочной железы в печень.

В литературе имеются отдельные работы по применению иммунотерапии для лечения больных раком молочной железы с метастазами в печень (Кап N., 1993).

Итак, сведения литературы свидетельствуют о том, что системная химиотерапия малоэффективна при лечении больных раком молочной железы с метастазами в печень по сравнению с регионарной. Преимущество отдается полихимиотерапии, при этом продолжительность жизни достигает 3 лет и более.

## СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

### **Регионарная химиотерапия у больных с метастазами рака молочной железы в печень**

В исследование включено 53 больных от 25 до 62 лет. Первичная опухоль была удалена у 50 (94, 3%), при этом у 9 (18%) выполнены сохраняющие операции на молочной железе, у остальных — 41 пациенток (82%) различные варианты мастэктомий. В плане комбинированного лечения до операции 12 пациенткам (24%), проводилась лучевая или химиотерапия. В послеоперационном периоде 34 (68%) проведена профилактическая химиотерапия по схемам циклофосфан и фторурацил, или фторурацил, циклофосфан и метотрексат в стандартных режимах по 3—5 курсов.

Интервалы времени между выполнением оперативного вмешательства на железе до выявления метастазов в печени было различным и колебалось от 0 месяцев (выявлены при обследовании в послеоперационном периоде) до 146 месяцев.



В исследуемой группе больных к 3 годам после проведения оперативного вмешательства большинство имели множественное метастатическое поражение печени — 33 (66%), к пяти годам частота метастазирования достигла 84%. Наиболее часто метастазы в печень диагностированы на 2 и 3 году после операции (23 больных — 46,0%).

Печень редко бывает единственным органом пораженным метастазами при диссеминированном раке молочной железы, нередко в процесс вовлекаются другие органы и системы.

Изолированное поражение печени встретилось в 47,1%, при этом у 3-х больных (5,6%) было поражение одной доли у остальных 50 (94,4%) диагностировано билобарное поражение органа. Размеры метастатических очагов от 1,5 до 4 см. У 52,9% больных было поражение печени и других органов и систем. Поражение печени и еще одна локализация метастазов у 23 (43, 3%), поражение печени и две и более локализации метастазов у 5 (9,4%).

Наиболее часто кроме печени, поражается костная система (34%), причем у 2 (3,7%) нами диагностировано по данным сцинтиграфического исследования скелета тотальное поражение, множественные метастазы в легких размерами от 1 до 3 см встретились в 3 наблюдениях (5,6%), лимфатического аппарата — в 2 (3,7%), сочетанные поражения — в пяти (9,4%).

Таким образом, из общей характеристики больных, включенных в исследование, можно сделать следующее заключение: молодой возраст больных — от 36 до 50 лет (68%), ранние сроки метастазирования в печень — у 66% в сроки до трех лет после проведения операции, значительное распространение опухоли в печени — у 46 больных тотальное и субтотальное поражение органа и связанное с этим нарушение функции печени, свидетельствуют о высокоагрессивном течении опухолевого процесса. В то же время всем пациентам удалось провести полноценные курсы химиотерапии.

Наличие других, кроме печени, поражений ухудшает прогноз и требует использования других, кроме регионарной внутрипеченочной химиотерапии, методов лечения. Так, лучевую терапию по поводу костных метастазов (позвоночник, ребра, кости таза) получали 8 больных (15%), на головной мозг одна пациентка и одна — облучение в связи с поражением сосудистой оболочки глаза. Стандартным явилось назначение антиэстрогенов (тамоксифен, зитозониум, нольвадекс) у больных в менопаузе и костными поражениями в дозах 20—40 мг в сутки, при прогрессировании процесса фарлутал по 500 мг в сутки или аминоглютетемид по 500 мг, или оба препарата одновременно.

**Число больных, число курсов химиотерапии  
при метастазах рака молочной железы в печень**

Число курсов лечения	Число больных	Всего курсов	Схема регионарной химиотерапии			
			митоксантрон	адриамицин	фторурацил + + адриамицин	фторурацил + + адриамицин + + цисплатин
1	11	11	2	4	4	1
2	23	46	2	12	12	20
3	12	36	0	3	12	21
4	4	16	0	4	4	8
5	2	10	0	5	5	0
7	1	0	0	7	0	0
Всего:	53	126	4	35	37	50

**Эффективность монохимиотерапии  
при метастазах рака молочной железы в печень**

Препарат	Число больных	Результат химиотерапии			
		прогресс.	стабилиз.	50%	100%
Адриамицин	14	9	1	3	1
Митоксантрон	3	2	1	0	0
Всего:	17	11 64,7%	2 11,7%	3 17,6%	1 5,8%

Из данных, представленных в таблице 19 видно, что из 17 пациентов, получавших монохимиотерапию с включением адриамицина или митоксантрона, в 3 случаях зарегистрирована (17,6%) — 50%-ная регрессия опухоли и в одном — полный эффект (5,8%). Прогрессирование процесса зарегистрировано у 11 (64,7%). Эффективно леченные больные получали адриамицин.

В таблице 20 представлены сведения об эффективности химиотерапии у пациенток, получавших комбинированные схемы лечения.

Таблица 20

**Эффективность полихимиотерапии  
у больных метастазами рака молочной железы**

Используемый режим	Число больных	Результат химиотерапии				
		Прогр.	Стабил.	>25%	>50%	100%
Фторурацил + + Адриамицин	16	6	2	2	5	1
Фторурацил + + Адриамицин + + Цис-платин	20	2	3	2	7	6
Всего:	36	8 22,2%	5 13,8%	4 11,1%	12 33,3%	7 19,4%

Из представленных в таблице 20 сведений следует, что у 8 больных было прогрессирование (22,2%), у 5 стабилизация (13,8%) и у 23 больных (64%) регрессии опухолей, причем частота полных и частичных эффектов составила 53%, в сравнении с монохимиотерапией — 23,5%, разница статистически достоверна ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, полихимиотерапия с включением фторурацила с адриамицином или фторурацила, адриамицина и цис-платина более эффективна, чем монохимиотерапия адриамицином.

Таблица 21

**Результаты лечения  
(число полных и частичных регрессий опухолей)  
при использовании различных режимов  
внутрипеченочной химиотерапии**

Используемый режим	Всего больных	Абс.число б-х с полным и частичным эффектом.	В % к общ. числу б-х	P
Адриамицин	14	4	28,5%	1,2 > 0,05
Адриамицин + + Фторурацил	16	6	37,5%	1,3 < 0,05
Адриамицин + + Фторурацил + + Цис-платин	20	13	65%	2,3 < 0,05

При регионарном введении адриамицина частота полных и частичных регрессий составила 28,5%, при химиотерапии адриамицином и фторурацилом — 37,5% и 65% при применении трехкомпонентной комбинации фторурацила, адриамицина и цис-платина. Таким образом, можно констатировать, что частота полных и частичных рег-

рессий при применении комбинации FAP достоверно выше, чем при применении только адриамицина, и адриамицина в комбинации с фторурацилом.

При изолированном поражении печени, число эффективно леченных больных (25, 50 и 100% регрессия) составляет 72%, причем частота полных и частичных — 68%, полных — 28%. При метастатических изменениях в печени и еще какой либо локализации метастазов эффективность лечения низкая — число эффективно леченных больных составляет 39%, частота полных и частичных эффектов — 26%, полных 4,3%. Таким образом, достоверно чаще регистрируются полные и частичные эффекты у больных с изолированным поражением печени ( $P < 0,05$ ).

Далее мы проанализировали результаты химиотерапии в группах больных в зависимости от использованных схем химиотерапии, результаты у пациенток с изолированным поражением печени представлены в таблице 22.

Таблица 22

**Результаты регионарной внутripеченочной химиотерапии у больных с изолированным поражением печени в зависимости от использованных схем лечения**

Режимы введения лекарств	Эффективность химиотерапии				
	100%	>50%	>25%	Стаб.	Прогр.
Фторурацил, адриамицин, цис-платин	6	4	0	2	2
Фторурацил, адриамицин	1	3	1	1	0
Адриамицин	0	1	0	1	2
Митоксантрон	0	0	0	1	0
Всего:	7	8	1	5	4

Из представленных в таблице 22 сведений следует, что при изолированном поражении печени, при зарегистрированных 15 полных и частичных эффектах десять зафиксированы при использовании фторурацила-адриамицина-цис-платина (66,6%) в сравнении с использованием адриамицина и фторурацила 26,6% (4/15) и одного адриамицина 6,6% (1/15). Разница статистически достоверна. Таким образом, однозначным может быть вывод о том, что добавление цисплатина к адриамицину и фторурацилу повышает эффективность лечения у этой группы больных.

В таблице 23 проанализирована эффективность отдельных схем химиотерапии у 23 больных с поражением печени и еще одной локализацией метастазов. Из анализа исключены 5 больных с 2 и более локализациями, кроме печени, метастазами, так как у всех 5 было бурное прогрессирование опухолевого процесса, связанное со значительным распространением опухоли.

**Результаты регионарной внутрпеченочной химиотерапии  
у больных раком молочной железы с метастазами в печень  
и еще одной локализацией метастазов  
в зависимости от использованных схем лечения**

Режимы введения лекарств	Эффективность химиотерапии				
	100%	50%	25%	Стаб.	Прог.
Фторурацил, адриамицин, цис-платин	1	3	1	2	1
Фторурацил, адриамицин	0	2	2	0	2
Адриамицин	0	2	0	0	6
Митоксантрон	0	0	0	0	1
Всего:	1	7	3	2	10

Из 8 полных и частичных эффектов, зарегистрированных в этой группе пациентов — 4 (1 полных и 3 частичных) отмечены при использовании схемы фторурацил-адриамицин-цис-платин, что составляет 50%, 25% эффективность отмечена при применении адриамицина и по 25% составляют больные с полным и частичным эффектом, которым вводился адриамицин или адриамицин с фторурацилом.

Далее, мы проанализировали результаты регионарной химиотерапии, разделив пациенток на две группы. Первая представлена 28 больными, которым регионарная химиотерапия была предпринята как первая линия, в сроки до одного месяца после диагностики метастатического поражения печени. Во вторую мы включили больных, которые безуспешно получали системную химиотерапию по поводу выявленного метастатического поражения печени.

Прогрессирование опухолевого процесса у пациенток второй группы подтверждено данными ультразвукового и компьютерно-томографического исследования; группы также были сравнимы по степени распространения опухолевого процесса в печени и по функциональным биохимическим показателям крови.

Частота эффектов в первой группе 57,1%, во второй — 44%, частота полных и частичных эффектов в первой 53,5%, во второй 32% различия статистически достоверны ( $P < 0,05$ ) и это понятно, так как больные 1 группы ранее по поводу метастазов в печени специального лекарственного лечения не получали. Наиболее важным выводом является тот, что при прогрессировании заболевания на фоне системной химиотерапии, в 44% случаев можно добиться регрессии опухоли в печени, причем у трети (32%) регистрируется полный и частичный эффект.



**Результаты длительной регионарной химиотерапии  
у больных метастазами рака молочной железы в печень  
в зависимости от предшествующего лечения**

Группы больных	Число больных	Результат химиотерапии				
		Прогр.	Стаб.	25%	50%	100%
I группа	28	6	6	1	8	7
II группа	25	13	1	3	7	1
Всего:	53	19	7	4	15	8

Эффективность регионарной внутривенной химиотерапии во второй группе пациентов, т.е. у тех, которые без эффекта получали системную химиотерапию, мы проанализировали в зависимости от использованных схем системной химиотерапии.

Независимо от того входили в схему системной химиотерапии антрациклиновые антибиотики или нет, режимы монокимиотерапии адриамицином или митоксантроном были неэффективны (6 больных с оценкой «прогрессирование»). Одиннадцать больных, ответивших на лечение получали 2-х компонентную (фторурацил, адриамицин) или 3-х компонентную схему (фторурацил, адриамицин, цис-платин) регионарной химиотерапии.

Какие же общие выводы можно сделать из вышесказанного?

Первое, и на наш взгляд самое важное, это то, что больным с метастазами рака молочной железы в печень, которым безуспешно проводилась системная химиотерапия, нельзя отказывать в проведении регионарной внутривенной химиотерапии, так как у трети из них достигается регрессия опухоли при проведении регионарной внутривенной химиотерапии.

Анализ результатов лечения в этой группе больных показал также, что часть пациентов, которые системно получали химиотерапию с включением антрациклиновых антибиотиков и прогрессировали при этом, достигают эффекта при введении этих лекарств в печеночную артерию. Сохраняющаяся чувствительность опухоли к цитостатикам объясняется, на наш взгляд тем, что при значительном повышении концентрации цитостатика в опухолевой ткани, «работает» механизм преодоления лекарственной устойчивости. И далее, с учетом того, что ни у кого из больных исследуемой группы не было эффекта при проведении регионарной монокимиотерапии (митоксантроном или адриамицином) лечение следует начинать с использования 2-х и 3-х компонентных комбинаций.

Касаясь исходных биохимических показателей крови у больных раком молочной железы с метастазами в печень, следует отметить, что они достоверно отличались у пациенток, которые в дальнейшем

достигли регрессии от таковых при прогрессировании опухолевого процесса.

Исходные показатели АЛТ и АСТ, ЩФ и гамма-ГТ в 2,8 и 4,2; 4,2 и 3,7 раза превышали нормальные показатели активности у больных с прогрессированием опухолевого процесса и лишь в 1,1 и 1,4 для АЛТ и АСТ и 1,7 и 1,9 раза для ЩФ и гамма-ГТ соответственно у больных, достигших регрессии опухоли в процессе длительной регионарной химиотерапии.

Таким образом, можно заключить, что исходные уровни активности цитолитических ферментов — АЛТ, АСТ и мембраносвязанных энзимов — ЩФ и гамма-ГТ могут служить прогностическим фактором; с другой стороны, можно сказать, что повышение уровня их активности в указанных пределах не может служить причиной отказа больным в регионарной химиотерапии.

Далее мы провели анализ эффективно леченных больных, т.е. пациентов, достигших 25—50—100% регрессий опухоли в зависимости от использованных схем химиотерапии, степени васкуляризации опухолей, распространения опухолевого процесса, предшествующего лечения, исходных биохимических показателей крови, числа курсов химиотерапии.

Эффективность полихимиотерапии выше, чем монохимиотерапии; опухоли с высокой степенью васкуляризации реагируют на лечение лучше, чем аваскулярные образования. Регрессии чаще достигаются у больных с изолированным поражением печени, и у тех, которые не получали системной химиотерапии по поводу метастатического поражения печени, число курсов химиотерапии должно быть не менее 2 при сохранных функциональных резервах печени.

Таблица 25

**Анализ эффективно леченных больных  
(27 пациентов)**

Признак	Число больных	Число регрессий	В % к числу больных
<b>ХИМИОТЕРАПИЯ</b>			
Монотерапия	17	4	23,5%
Полихимиотерапия	36	23	64,0%
Всего:	53	27	
<b>СТЕПЕНЬ ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ОПУХОЛИ</b>			
Аваскулярные	8	0	0
Гиповаскулярные	10	3	33,3%
Гиперваскулярные	35	24	68,5%
Всего:	53	27	

Признак	Число больных	Число регрессий	В % к числу больных
РАСПРОСТРАНЕНИЕ ОПУХОЛИ В ПЕЧЕНИ			
Поражение одной доли	3	3	100%
Множественное метастатическое поражение 2-х долей	50	24	48%
Всего:	53		
СТЕПЕНЬ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА			
Изолированное поражение	25	18	72%
Пораж. печени + др. органов и систем	28	9	32,1%
Всего:	53	27	
ПРЕДШЕСТВУЮЩАЯ СИСТЕМНАЯ ХИМИО- ТЕРАПИЯ ПО ПОВОДУ МЕТАСТАЗОВ В ПЕЧЕНИ			
Не получали	28	16	57,1%
Прогрессирование	25	11	44%
Всего:	53	27	
ЧИСЛО КУРСОВ РЕГИОНАРНОЙ ХИМИО- ТЕРАПИИ			
1	12	1	8,3%
2	23	13	56,5%
3	12	6	50%
4	4	4	100%
5	2	2	100%
7	1	1	100%
Всего:	53	27	
ИСХОДНЫЕ БИО- ХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ	Увеличение их уровня активности по сравнению с нормальным		
АЛТ	в 1,1 раза		
АСТ	1,4 раза		
ЩФ	1,7 раза		
Гамма-ГТ	1,9 раза		

Изучена выживаемость пациенток в зависимости от эффекта лечения (рис. 3); продолжительность регрессии (рис. 3) и стабилизации; продолжительность жизни в зависимости от использованных

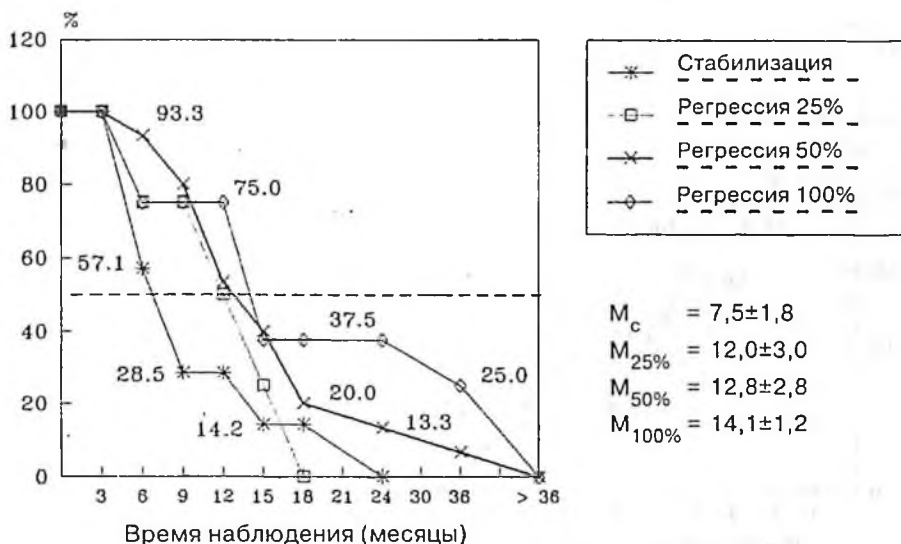


Рис. 3. Продолжительность ремиссии у больных с метастазами в печень (рак молочной железы).

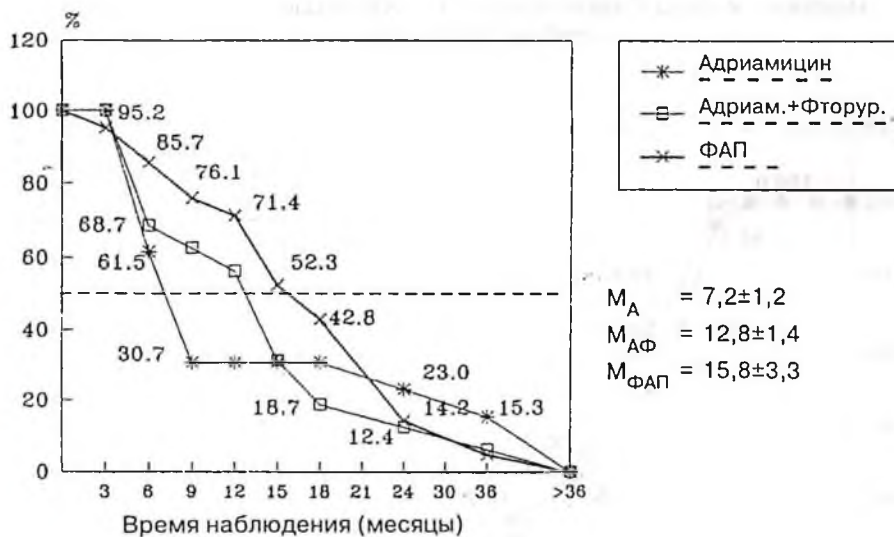


Рис. 4. Выживаемость больных в зависимости от вида регионарной химиотерапии (рак молочной железы с метастазами в печень).

схем регионарной химиотерапии (рис. 4); продолжительность регрессии и жизни больных в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса (рис. 5, 6).

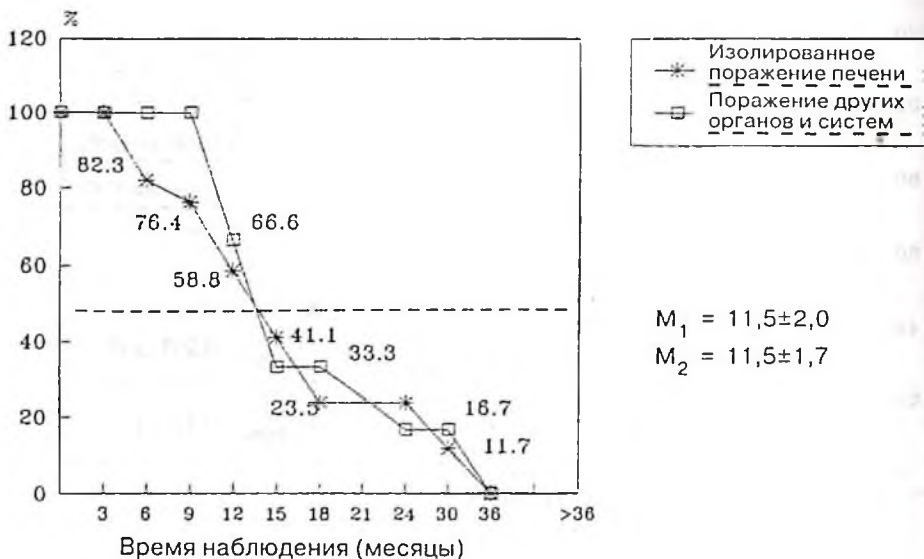


Рис. 5. Продолжительность 50% и 100% регрессии у больных раком молочной железы в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса.

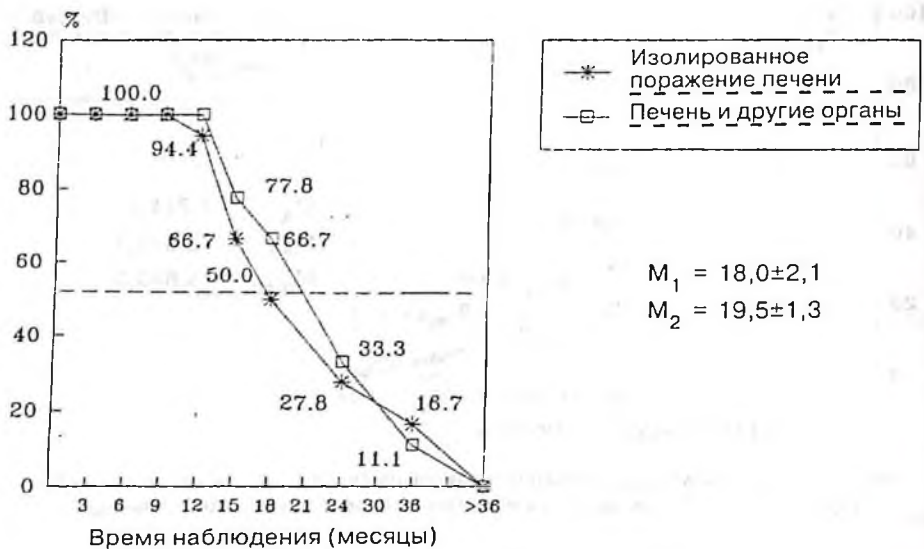


Рис. 6. Выживаемость больных в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса (РМЖ с метастазами в печень, достигших регрессии опухоли).



Мы сравнили продолжительность жизни больных, получавших системную химиотерапию с включением фторурацила, адриамицина, циклофосфана с продолжительностью жизни больных, получавших регионарную внутрипеченочную химиотерапию в различных режимах. Медиана выживаемости у больных, получавших системную химиотерапию  $9,3 \pm 0,9$ , у больных, получавших адриамицин внутриа- ртериально  $7,0 \pm 1,2$ , фторурацил и адриамицин  $12,8 \pm 1,5$  и у пациен- тов, которые получали 3-х компонентную схему регионарной химио- терапии фторурацилом, адриамицином и цис-платином  $15,8 \pm 3,3$  месяца. На основании проведенного исследования можно сделать вы- вод, что адриамицин и фторурацил, вводимые внутриа- ртериально с добавлением в комбинацию цис-платина, более эффективны, чем системная химиотерапия CAF.

## ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

В последние годы как один из перспективных методов регионарной химиотерапии при злокачественных новообразованиях печени рассматривается химиоэмболизация ее сосудов. Суть метода состоит в том, что противоопухолевый препарат, растворенный в гидрофобном носителе вводится в артерию, питающую опухоль. Благодаря селективному накоплению химиопрепарата в пораженной ткани достигается направленное воздействие цитостатика на опухоль. Результатом химиоэмболизации является противоопухолевый эффект цитостатика и ишемия как следствие окклюзии сосудов.

Метод химиоэмболизации печени при злокачественных новообразованиях нашел широкое применение за рубежом. Из препаратов для этой процедуры чаще всего используются антрациклиновые антибиотики (адриамицин, фарморубицин), митомицин С, производные платины.

Обязательным компонентом эмульгированной смеси, которая вводится в сосуд, питающий опухоль, кроме цитостатика, является липидол. Уникальность этого гидрофобного соединения, полученного из макового масла, состоит в том, что при его внутриаириальном введении образуются мицеллы, которые способны на длительное время (до 2 месяцев), задерживаться в опухолевой ткани и быстро (за 24 часа) выводиться из нормальной. Таким образом, цитостатик, растворенный в липидоле, длительное время контактирует с опухолевой тканью, что теоретически должно приводить к усилению противоопухолевого эффекта.

Каковы же общие теоретические предпосылки метода химиоэмболизации у неоперабельных больных злокачественными новообразованиями печени?

1. Известно, что опухоли печени как первичные, так и метастатические, получают кровоснабжение, в основном, из артериальной системы.
2. Вводимый в артериальный сосуд цитостатик, растворенный в липидоле, длительное время задерживается в опухолевой ткани, что теоретически должно вести к усилению терапевтического эффекта.

## Общие сведения

Впервые метод эмболизации описан и применен J. Doppman в 1968 г. Эмболизацию печени при раке первым осуществил D. Doyon в 1974 г. Концентрация химиопрепарата в печеночной артерии зависит от скорости кровотока в этой артерии. Например, уменьшение скорости кровотока на 90% может увеличить артериальную концентрацию любой дозы лекарственного препарата в 10 раз (W. Ensminger, W. Gyves, 1982). Существует множество способов редуцировать печеночный кровоток.

Перевязку печеночной артерии осуществлял К.Р. Ramming (1976). Одновременно с перевязкой автор устанавливал катетер в дистальный отрезок лигированной артерии для внутripеченочной химиотерапии. В целом результаты этого метода незначительно отличались от интраартериального введения цитостатика без перевязки печеночной артерии. Ученые связывали это со стремительным развитием коллатералей, а также с тромбозом в отрезке артерии вокруг катетера, что подтверждалось ангиографическим исследованием. Существенным недостатком этого способа является необратимость перевязки артерии.

Временную 16-часовую окклюзию печеночной артерии создали E. Dahl и соавт. в 1981 году. Это осуществлялось при помощи специальных сдавливающих пряжек, которые оперативно устанавливались на печеночную артерию.

В 1960 году Watkins впервые применил баллонные катетеры. Применение подобных катетеров в случае регулируемого наполнения баллона и, следовательно, возможности количественного определения степени редукции кровотока может быть очень эффективно в режимах кратковременных инфузий цитостатиков или болюсных введений (J. Chok и соавт., 1983).

Для редукции печеночного кровотока некоторые авторы применяли инфузии вазоконстрикторов, таких как эпинефрин или вазопрессин (H. Abrams, 1964). Эти препараты широко применялись в фармакоангиографии для более четкого контрастирования сосудов. Вазоконстрикторы способны активно уменьшать скорость общего печеночного кровотока, однако не селективно.

Для редукции кровотока в печеночной артерии используют также распадающиеся микросферы с крахмалом (K. Aronsen, 1979, B. Lindell, 1978, S. Dakhil, 1982). 40 мкм микросферы расщепляются амилазой сыворотки за 15—30 мин. Введение 90 миллионов микросфер в печеночную артерию может обеспечить обратимую, но почти полную блокаду кровотока. Кровоток восстанавливается через 15—30 мин., когда микросферы расщепляются амилазой сыворотки. W.D. Ensminger (1978) описал развитие временных артерио-венозных шунтов в печени во время блокады артерио-капиллярного русла микросферами.

Внутриартериальное введение суспензии микросфер в растворе цитостатика позволяет последнему дольше задерживаться в печеночных капиллярах, и, соответственно, в более высоких концентрациях проникать в опухоль.

Daniels в 1982 г. применял BCNU и митомицин С с микросферами для внутриартериального введения больным злокачественными новообразованиями печени. Автор отметил уменьшение концентрации препаратов в общем кровотоке на 90% для BCNU и на 50% для митомицина С по сравнению с таковой для препаратов, введенных без микросфер.

Для химиоэмболизации печени применяются различные препараты. Так, Н. Takekoshin в 1991 году использовал для лечения больных первичным раком печени актиномицин Д + желатиновую губку. А. Grieko в 1993 г применял липиодол-карбоплатин 150 мг/м<sup>2</sup> для лечения больных первичным раком печени на фоне цирроза. 26 больных с метастазами рака различных локализаций в печень включил в свое исследование L. Marmioli (1993). Он проводил химиоэмболизацию с карбоплатином 150 мг. В результате у 50% больных была достигнута частичная регрессия опухоли.

Чрезкожное введение стерильного этанола осуществлял F. Buzzi (1994) для лечения больных с метастазами колоректального рака.

Хороших результатов удалось добиться J.H. Won и соавт. (1994). Авторы проводили эмболизацию опухолевых сосудов печени митомицином С — 10 мг/м<sup>2</sup> и липиодолом у больных первичным раком печени. Частота полных регрессий составила 3%, частичных — 49%; стабилизаций — 26% и прогрессирование заболевания отмечено в 22% случаев. 1 год прожили 39,4% больных.

В 1995 году N. Rolinger провел химиоэмболизацию митомицином С, фторурацилом, цис-платином 80-ти пациентам с метастазами в печень рака различной первичной локализации. Автор сообщает о регрессии опухоли у 25% больных. Наиболее выраженным эффектом оказался у пациентов с гормонопродуцирующими опухолями.

В последнее время для химиоэмболизации печеночной артерии все чаще применяется липиодол, — препарат, представляющий собой смесь сложных эфиров жирных кислот макового масла, содержащий 37% йода. Интерес к этому препарату как к проводнику цитостатика в опухолевые клетки обусловлен его способностью избирательно накапливаться в опухоли, длительно (более 2 месяцев) контактировать с клетками злокачественных новообразований (Т. Коппо, 1990, К. Ohnishi, 1996, К. Ohnishi, 1985) и за 24 часа выводиться из нормальной печеночной паренхимы (Т. Коппо, 1990). Клинически противоопухолевая активность внутриартериального введения препаратов с липиодолом при злокачественных новообразованиях печени подтверждается снижением уровня АФП, уменьшением размеров опухоли и увеличением продолжительности жизни пациентов с нерезектабельным гепатоцеллюлярным раком (Т. Коппо, 1992).

В 1986 г А.М. Гранов и А.Е. Борисов провели химиоэмболизацию печеночной артерии 20 больным злокачественными новообразованиями печени (как первичными, так и метастатическим). Авторы применяли для химиоэмболизации диоксадет (30—50 мг), растворенный в 6,0—9,0 мл жидкого масляного рентгеноконтрастного вещества. Эффективность лечения оказалась низкой — шесть пациентов умерли в течение 3—6 месяцев после химиоэмболизации.

В некоторых исследованиях, кроме антибиотиков антрациклинового ряда, применялся митомин С, цис-платин, митоксантрон в сочетании с чрезкожной алкоголизацией опухолевых узлов А.В. Гладкий (1995). Химиоэмболизация печеночной артерии с последующей локальной гипертермией была осуществлена В.С. Дударевым и соавт. в 1995 г. Разработку методик химиоэмболизации проводит В.П. Таразов (1994).

Анализ результатов химиоэмболизации у 135 пациентов первичным раком печени провел Н. Inoue (1993). 59 больных получали адриамицин или митомин С в стандартных дозах с липиодолом; 76 пациентов — то же с цис-платином. 25%-ая регрессия отмечена в 34 и 51% наблюдений соответственно. Одно- и двухлетняя выживаемость в обеих группах была одинаковой, несмотря на более высокую эффективность лечения в группе №2. Серьезное осложнение отмечено лишь в 1-м случае — развитие абсцесса печени. Т. Kanematsu с соавт. (1984) применял липиодол с доксорубицином, используя урографин в качестве рентгеноконтрастного вещества, для лечения 13 пациентов первичными злокачественными новообразованиями печени. У 6 из 13 больных размеры опухолевых узлов в результате лечения несколько уменьшились. Гистологически отмечались очаги некроза опухоли. Количество доксорубицина в опухолевой ткани было в 5 раз больше, чем в нормальной печеночной паренхиме. Серьезные общие токсические реакции не отмечены.

Е. Shmoll сообщает результаты пятилетних исследований (1995). В исследование был включен 71 больной первичным раком печени. В качестве цитостатиков авторы использовали адриамицин, эпирубицин, цис-платин или их комбинации в сочетании с липиодолом или гелфоамом. В результате у 20 пациентов отмечалась регрессия опухоли (28%), продолжительность жизни составила 5—13 месяцев.

525 больных включил в свое исследование J. Daniels (1991). Из них: пациентов с гепатоцеллюлярным раком — 89, холангиоцеллюлярным раком — 215, метастатическим поражением печени — 221 человек.

Были проведены I и II фазы клинических испытаний ангиостат-коллагена в комбинации с одним или несколькими цитостатиками. Обнаружено, что при гепатоцеллюлярной карциноме эффективность лечения составила 27,6%. Средняя продолжительность жизни — 7,4 мес. У больных с метастазами колоректального рака в печень добав-



ление цитостатика к ангиостат-коллагену усиливает эффект: 10,3% эффективность ангиостат-коллагена без цитостатика; 31,4% с одним цитостатиком. При холангиоцеллюлярном раке эффективность лечения составила 40%, продолжительность жизни — 8,6 месяцев. Хорошие результаты были получены при лечении карциноида печени. Эффективность лечения составила 32%, продолжительность жизни — 16,8 месяцев.

Некоторые онкологи сочетали химиоэмболизацию печени с хирургическим лечением у пациентов с резектабельными опухолями печени (H. Nakamura, 1983). Цель процедуры: уменьшение объема опухоли и, возможно, снижение вероятности микрометастазов. Осложнениями подобной неoadьювантной химиотерапии являлись: тошнота, рвота, лихорадка. В отдельных случаях наблюдались тяжелые осложнения: острый панкреатит, язвы желудка и 12-перстной кишки. При лапаротомии у нескольких пациентов было обнаружено нарушение кровообращения желчного пузыря и, как следствие, — гангренозный холецистит. Многие авторы отмечают низкую гематологическую токсичность при химиоэмболизации с липиодолом. При введении 100 мг адриамицина с липиодолом, концентрация адриамицина в сыворотке крови значительно ниже, чем при введении 60 мг адриамицина без липиодола.

Японские авторы S. Kakizoe, K. Kakizoe (1996) сочетали химиоэмболизацию печеночной артерии с внутриартериальным внутripеченочным введением простагландина E1 у 2 больных с гепатоцеллюлярным раком с циррозом печени. Химиоэмболизацию проводили каждые 4 недели (10 мг митомицина C (или 30 мл эпирубицина), 6 мл метиодола). Простагландин E1 назначался раз в неделю внутриартериально внутripеченочно, начиная со 2-й недели после химиоэмболизации. В результате лечения отмечено: снижение уровня АФП, стабилизация опухолевого процесса, уменьшение клинических проявлений и улучшение биохимических показателей в обоих случаях. Авторы считают, что химиоэмболизация эффективна при нерезектабельных злокачественных новообразований печени. Внутриартериальное внутripеченочное назначение простагландина E1 безопасно и эффективно при циррозе печени.

N. Nakaо, H. Uchida (1992) провели ретроспективный анализ историй болезни 343 пациентов с гепатоцеллюлярным раком, которые лечились с помощью чрезкатетерной внутриартериальной химиоэмболизации в период с 1984 по 1989 годы. Пациенты были разделены на 2 группы. В первой группе проводилась химиоэмболизация с помощью гелъфоама, во второй группе дополнительно вводился липиодол. Статистически доказанным оказался факт влияния на выживаемость пациентов следующих факторов: размера опухоли, наличия внепеченочных метастазов, инфильтрации портальной вены, факт назначения липиодола. В результате исследователи пришли к выво-

ду, что применение липиодола в комбинации с гельфоамовой губкой для транскатетерной внутриартериальной эмболизации при гепатоцеллюлярном раке высокоэффективно. Экспериментальные исследования с липиодолом, меченным  $^{131}\text{J}$ , показали, что радиоактивность в опухолевой ткани через 1 неделю после введения в 1000 раз выше радиоактивности в крови (К. Iwai, Н. Maeda, Т. Konno, 1994).

Y. Yamashita., M. Tanaka и соавт. (1997) считают, что карбоплатин может быть активным противоопухолевым препаратом при лечении пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой методом химиоэмболизации. В их исследование вошло 30 больных с нерезектабельным раком печени. Для лечения использовалась химиоэмболизация с карбоплатином (300 мг). После химиоэмболизации у 18 (60%) из 30 пациентов уменьшились размеры опухолевых очагов на 50% и более. У 23 больных показатели АФП до лечения были  $>20$  мг/мл, у 14 из них после лечения АФП уменьшился на 75% и более. Медиана выживаемости составила 2,3 года. Единственным побочным эффектом оказалась преходящая миелосупрессия.

Ведется поиск эффективных химиопрепаратов, а также разработка и совершенствование методов их целенаправленной доставки для селективного воздействия на опухоль. Одним из последних достижений в этой области стало создание российскими учеными комплекса доксорубицин-эстрон, а также идея применения ковалентного комплекса доксорубицин-эстрон совместно с фетальным альфафетопротеином человека.

Было доказано, что у 60—70% больных первичным раком печени АФП отсутствует вообще или концентрация его крайне низка (L.O. Kashala, 1992). В связи с этим попытки использования ракового эндогенного АФП в качестве средства доставки цитостатиков в опухолевые клетки не увенчались успехом. Кроме того, фетальный альфафетопротеин является идеальным транспортным белком по следующим причинам: из-за низкой вероятности первичной и вторичной иммунной реакции организма на АФП (Deutsh 1970г.), из-за низкой вероятности иммуносупрессивного действия АФП в используемых дозах (Т. Yamashita, 1994).

Л.Н. Семенкова, Е.Л. Дудич и И.В. Дудич (1995) показали, что АФП обладает апоптотическим эффектом, т.е. способен вызывать апоптоз опухолевых клеток, имеющих рецепторы к этому белку. Нормальные клетки взрослого организма резистентны к подобному воздействию АФП. Авторы показали, что в концентрациях  $<0,25$  мг/мл в культуре, АФП вызывает апоптоз клеток гепатомы человека Нр G и лимфобластоидных клеток человека МТ-4.

Таким образом, несмотря на то, что метод химиоэмболизации артериального русла печени при злокачественных новообразованиях применяется в мире достаточно давно, остается множество нерешенных вопросов: отсутствуют четкие данные о преимуществах того или

инного цитостатика, не выяснены в достаточной мере ангиографические критерии для суждения об эффективности лечения и прогнозе заболевания. Углубленное изучение этих вопросов могло бы привести к улучшению результатов лечения и увеличению продолжительности жизни больных злокачественными новообразованиями печени.

## СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

В исследование включено 78 больных злокачественными новообразованиями печени, которые получали химиотерапию методом эмболизации в клиниках РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина в период с 1988 по 1998 год.

Больные были разделены на 3 группы. В 1 группу вошло 39 пациентов, которым проводилась химиоэмболизация адриамицином или фарморубицином. 2 группа — 19 больных, для лечения которых применялся ковалентный комплекс доксорубицин-эстрон, 3 группа — 20 больных, которые лечились при помощи тройного комплекса доксорубицин-эстрон-АФП.

### Критерии отбора больных для исследования

1. Возраст не более 70 лет.
2. Категория активности «0-1-2» по шкале ВОЗ.
3. Измеряемые поражения печени методами ангиографии, компьютерной и ультразвуковой томографии.
4. Морфологическая верификация (гистологическая, цитологическая) первичного рака печени, морфологическая верификация первичной опухоли при метастазах колоректального рака, рака желудка, рака молочной железы и других опухолей.
5. Наличие других метастазов, помимо метастазов в печень, при раке желудка, ободочной и прямой кишок, молочной железы, не препятствует включению больных в исследование, если эти поражения не доминируют в клинической картине болезни.
6. Удаленная первичная опухоль при метастазах рака молочной железы, колоректального рака, рака желудка.
7. Прогноз жизни более 3 месяцев, оправдывающий использование регионарной химиотерапии.
8. Отказавшиеся от резекции печени больные с первичным или метастатическим раком печени.

### Критерии исключения больных

1. Объективная информация о больном не соответствует хотя бы одному критерию включения.
2. Желтуха и асцит.

3. Исходные выраженные нарушения функции печени — трансаминазы более 200 е/л, почек — креатинин более 155 мкмоль/л и/или мочевины более 9,0 ммоль/л.
4. Факт системной химиотерапии в сроки до 1 месяца от начала регионарной.
5. Исходное число лейкоцитов менее 3,5 тысяч и тромбоцитов менее 150000 в 1 мм<sup>3</sup> периферической крови.
6. Язвенная болезнь в стадии обострения.
7. Стойкая артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца в форме стенокардии покоя. Атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз с нарушениями ритма сердца. Недостаточность кровообращения.
8. Сахарный диабет в тяжелой форме.
9. Отягощенный аллергологический анамнез.
10. Гиперкоагуляционный синдром.
11. Тромбофлебит и флеботромбоз.
12. Стенозирующий атеросклероз бедренных, подвздошных артерий, атеросклероз брюшной аорты.
13. Артерио-венозные шунты, наличие выраженного тромбоза воротной вены.
14. Кахексия.

### **Методики химиоэмболизации (ХЭ)**

Подготовка больного к процедуре химиоэмболизации не отличается от таковой при обычном ангиографическом исследовании. После чрезкожной катетеризации аорты по Сельдингеру под рентгено-телевизионным контролем дистальный конец катетера устанавливается селективно в системе общей печеночной артерии или ее ветвей. Далее, по общепринятой методике осуществляется ангиографическое исследование печени с последующим анализом артериальной и капиллярной фаз.

#### **I. Химиоэмболизация с комплексом доксорубицин-эстрон**

К стерильному препарату-комплексу доксорубицин-эстрон-липидол-ультрафлуид (70 мг) добавляется рентгеноконтрастное водорастворимое вещество — омнипак из расчета 5 мл на 10 мг цитостатика. Готовится химиоэмболизирующая смесь, которая в дальнейшем вводится дробно, чаще в собственно-печеночную, а в ряде случаев и в долевые артерии печени.

#### **II. Химиоэмболизация с доксорубицином-эстроном и АФП человека**

а) Стерильный препарат АФП растворяется в 0,9% растворе хлорида натрия и вводится внутриаартериально медленно струйно (5 мл растворителя/2 мг препарата).

В дальнейшем через 20 минут после введения АФП вводится доксорубин-эстрон по методике, описанной в п. I.

### III. Химиоэмболизация с адриамицином или фарморубицином

Адриамицин 80—90 мг/м<sup>2</sup> или фарморубин 80—90 мг/м<sup>2</sup> смешивают с водорастворимым рентгенконтрастным веществом (верографин, омнипак) из расчета 5 мл рентгенконтрастного вещества на каждые 10 мг цитостатика с добавлением 10 мл липиодол-ультрафлуида.

Эмболизацию проводят за 8—10 приемов по 4—5 мл эмболизирующей смеси за 2—3 мин.

Число курсов химиотерапии определялось результатом лечения, введение препаратов проводилось до появления признаков прогрессирования заболевания или лимитирующей токсичности — неукротимая рвота, гипертермия, боли в животе, или развитие токсического гепатита, панкреатита, облитерации печеночной артерии и, наконец, при отказе больного от лечения.

Критериями правильности и эффективности выполнения процедуры химиоэмболизации у больных злокачественными новообразованиями печени является:

1. **Визуально-контролируемое** отсутствие сброса химиоэмболизирующей смеси в другие, кроме левой и правой печеночных артерий, сосудистые регионы.
2. **Визуально-контролируемое** накопление химиоэмболизирующей смеси в зонах опухолевого поражения печени.
3. **Визуально-контролируемое** замедление, а иногда и полное временное прекращение, кровотока по долевым артериям печени.

Основным ориентиром для оценки результатов лечения служило для нас изменение размеров опухолевых очагов. Этот параметр объективно регистрировался ангиографическим исследованием перед каждой химиоэмболизацией. При опухолях с обедненным кровотоком результаты оценивали по данным компьютерной и ультразвуковой томографии. Изменение размеров печени также имеет достаточно важное значение для оценки результатов лечения, хотя не всегда отражает динамику опухолевого процесса. Уменьшение или увеличение размеров печени может быть последствием резкого изменения кровообращения в результате химиоэмболизации.



## Результаты химиоэмболизации адриамицином, фарморубицином у больных первичными и метастатическими злокачественными новообразованиями печени

В эту группу вошли 39 больных в возрасте от 21 до 68 лет с первичными и метастатическими новообразованиями печени. Чаще всего для химиоэмболизации использовался адриамицин — в 32 случаях; фарморубицин — в 7. 12 больным из этой группы был поставлен диагноз первичного рака печени, 27 — метастатического поражения печени. Женщин в этой группе было 26, мужчин — 13.

Таблица 26

### Распределение больных, получавших адриамицин, фарморубицин внутриаартериально по нозологическим формам

Нозологическая форма	Кол-во больных (абс)	Кол-во больных (%)
<b><i>I. Первичный рак печени</i></b>	12	100,0
1. Гепатоцеллюлярный рак	11	91,6
2. Первичный гормонально неактивный карциноид	1	8,4
<b><i>II. Метастатическое поражение печени</i></b>	27	100,0
1. Метастазы рака молочной железы	14	51,8
2. Метастазы рака желудка	3	11,1
3. Метастазы колоректального рака	3	11,1
4. Метастазы рака шейки матки	1	3,7
5. Метастазы злокачественной гистиоцитомы забрюшинного пространства	1	3,7
6. Метастазы лейомиосаркомы почки	1	3,7
7. Метастазы лейомиосаркомы 12-перстной кишки	1	3,7
8. Метастазы из невыявленного первичного очага	3	11,1

Химиоэмболизация была проведена 11 больным с диагнозом первичный рак печени (гепатоцеллюлярный вариант) и 1 больному с первичным гормонально неактивным карциноидом печени. У всех больных отмечена узловая форма роста опухоли. 1 больному предварительно проводилась системная полихимиотерапия с включением 5 фторурацила, метотрексата, другому — регионарная химиотерапия

адриамицином и 5-фторурацилом без эффекта. 1 пациенту была выполнена гемигепатэктомия. Все больные, включенные в данную группу были неоперабельными в связи с обширным поражением печени. У большинства пациентов, страдающих первичным раком печени, наблюдалось тотальное или субтотальное поражение органа (у 8 больных). У четырех больных с первичными злокачественными новообразованиями печени имели место метастазы в противоположную долю, у 1 в ворота печени.

В группу также вошли 27 пациентов с метастатическим поражением печени. Из них 14 больных — с метастазами рака молочной железы, 3 пациента — с метастазами рака желудка, 3 — с метастазами рака из невыявленного первичного очага, 3 — с метастазами колоректального рака и по 1 больному с метастазами рака шейки матки, злокачественной гистиоцитомы, лейомисаркомы почки, лейомиосаркомы 12-перстной кишки. 13 больных лечились при помощи системной полихимиотерапии. 8 пациентам проводилась регионарная химиотерапия по поводу метастатического поражения печени без эффекта. Все больные этой группы получали в прошлом хирургическое лечение по поводу основного заболевания.

Тотальное или субтотальное поражение печени зарегистрировано у 23 пациентов с метастатическим поражением. 5 пациенток с метастазами в печень рака молочной железы имели также метастазы в другие органы: 3 больных — в кости; 2 — в легкие. Метастатическое поражение лимфоузлов брюшной полости отмечено у 4 пациентов с метастазами рака желудка, колоректального рака.

Морфологическая верификация опухолевого поражения печени получена во всех случаях первичного рака (12); у 2 больных с метастазами рака молочной железы; у 1 из 3 пациентов с метастазами рака желудка; у 1 из 3 — с метастазами колоректального рака, у остальных 23 пациентов с метастатическим поражением печени диагноз был поставлен на основании данных ангиографического, ультразвукового и компьютерно-томографического исследований.

При метастатическом поражении печени минимальные размеры очагов были у больных с метастазами рака молочной железы 0,5—2,0 см; максимальные (до 14,0 см) у больных с метастазами рака желудка.

Таким образом у 31 больного данной группы было зарегистрировано тотальное или субтотальное поражение печени. У 10 пациентов имели место метастазы в другие органы и системы. Химиоэмболизация сосудов печени являлась для больных, включенных в эту группу, единственным видом лечения, т.к. возможности других видов терапии были исчерпаны.

18 человек получили по одному курсу химиоэмболизации, по 2 курса — 14 человек, по 3 — 2 человека, по 4 — 2 человека и по 6 — 1 больной. Всего 39 пациентов получили 72 химиоэмболизации адриамицином, фарморубицином.

Как указывалось выше, чаще всего для химиоэмболизации применялся адриамицин (у 32 пациентов). Средняя разовая доза адриамицина составила — 88,62 мг/м<sup>2</sup>, фарморубицин применялся в 7 случаях (средняя доза — 96,67 мг/м<sup>2</sup>).

Средняя суммарная доза адриамицина колебалась от 88,62 мг/м<sup>2</sup> при однократном введении, до 490,0 мг/м<sup>2</sup> после 6 введений препарата. Доза фарморубицина на одно введение составила 96,67 мг/м<sup>2</sup>. Следует отметить, что такие высокие дозы антрациклиновых антибиотиков оказались вполне переносимыми для больных. Это еще раз подтверждает суждение о том, что пораженная опухолью печень способна переносить значительные химиотерапевтические нагрузки.

### Результаты химиоэмболизации у больных первичными злокачественными новообразованиями печени

Химиоэмболизация проведена 12 больным с первичными злокачественными новообразованиями печени (1 больной с первичным гормонально неактивным карциноидом. 11 пациентов — с первичным гепатоцеллюлярным раком печени). Используемые для химиоэмболизации препараты и результаты лечения представлены в таблице 27.

Таблица 27  
Результаты лечения больных первичным раком печени

Эффективность лечения	Количество больных		Препараты для химиоэмболизации	
	Абс.	%	Адриамицин	Фарморубицин
Частичный эффект	3	25	3	0
Минимальный эффект	1	8,4	0	1
Стабилизация	4	33,3	3	1
Прогрессирование	4	33,3	2	2
Всего:	12	100%	8	4

Полной регрессии не удалось добиться ни в одном случае. Частичный эффект зарегистрирован у 3 пациентов (25%); минимальный эффект мы наблюдали в 1 случае (8,4%); стабилизация процесса отмечена у 4 больных (33,3%); прогрессирование заболевания произошло у 4 пациентов (33%). У 8 больных для химиоэмболизации использовался адриамицин; фарморубицин применен у 4 больных.

У 2 больных с частичной регрессией был гепатоцеллюлярный рак (АФП — 124,3 мг/мл); у 1 больного — первичный злокачественный гор-

монально неактивный карциноид печени. Больной с карциноидом печени получил 6 курсов химиоэмболизации с адриамицином. Частичный эффект у больных с гепатоцеллюлярным раком был достигнут после применения 1 химиоэмболизации адриамицином.

### **Результаты химиоэмболизации адриамицином, фарморубицином у больных с метастатическим поражением печени**

Химиоэмболизацию адриамицином, фарморубицином получили 27 пациентов с метастазами в печень рака различной локализации. Данные об эффективности процедуры представлены в таблице 28.

Таблица 28

#### **Эффективность химиоэмболизации у больных с метастатическим поражением печени**

Диагноз	Число б-ных	Эффективность				
		100%	50%	25%	Стабил.	Прогрес.
Метастазы рака молочной железы	14	1	1	1	3	8
Метастазы рака желудка	3	0	0	0	1	2
Метастазы рака из НПО	3	0	1	0	1	0
Метастазы колоректального рака	3	0	0	0	1	2
Метастазы рака шейки матки	1	0	0	0	0	1
Метастазы злокач. гистиоцитомы	1	0	0	1	0	0
Метастазы лейомиосаркомы почки	1	0	0	1	0	0
Метастазы лейомиосаркомы 12-перстной кишки	1	0	0	0	0	1
<b>Всего:</b>	<b>27</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>14</b>

Регрессии опухоли удалось добиться у 6 из 27 включенных в исследование больных (22,2%), причем у 3 из 14 больных с метастазами рака молочной железы в печень (21,4%).

В результате использования адриамицина или фарморубицина у больных первичным и метастатическим раком печени у 10 из 39 больных (25,6%) удалось достичь регрессии опухоли.

Средняя продолжительность жизни при первичных злокачественных новообразованиях печени составила  $10,5 \pm 2,3$  месяца, продолжительность регрессии —  $7,2 \pm 2,5$  месяцев. Продолжительность регрессии при раке молочной железы с метастазами в печень  $10,5 \pm 2,4$  месяца, средняя продолжительность жизни —  $15,8 \pm 2,4$  месяца.

### **Результаты предклинических испытаний комплекса доксорубин-эстрон и альфа-фетопротейна сыворотки крови человека у больных раком печени**

Рак печени — малочувствительная к химиотерапевтическому воздействию опухоль. Поиск новых препаратов для лечения резистентных опухолей, в том числе и рака печени, по-видимому, себя исчерпал. Это наиболее ярко иллюстрируется ситуацией с широко используемым в настоящее время противоопухолевым антибиотиком доксорубицином.

Известно, что этот препарат был синтезирован и применяется при химиотерапии целого ряда опухолевых заболеваний уже более 20 лет. Однако до сих пор не создано ни одного производного или аналога с лучшим терапевтическим индексом. Все это заставляет исследователей искать новые способы терапевтического воздействия на опухолевые клетки, включая принципиально отличные от применяющихся в настоящее время способы доставки уже известных противоопухолевых препаратов.

Онкологическим научным центром (Д.В. Комов, Е.М. Рошин), Институтом прикладной молекулярной биологии МЗ РФ (В.М. Щербатов, Н.И. Крюков) и Институтом иммунологии МЗ РФ (И.В. Дудич, Е.А. Дудич) разработан и предлагается принципиально новый способ направленной доставки известного противоопухолевого антибиотика — доксорубина в опухолевые клетки с использованием в качестве транспортного средства — альфа-фетопротейна. Известно, что содержание этого белка в крови человека существенно возрастает в двух случаях: при беременности и при некоторых злокачественных новообразованиях.

В организм будущей матери альфа-фетопротейн попадает из сыворотки плода по совместному кровотоку. В организме плода он выполняет ряд специфических функций. В частности, этот белок защищает эмбрион от стероидных гормонов, связывая и тем самым инактивируя их. С другой стороны, известно, что клетки эмбриона способны с высокой эффективностью поглощать альфа-фетопротейн по механизму рецепторного эндоцитоза. Такой способностью обладают и клетки некоторых злокачественных опухолей.

Совокупность этих фактов позволила нам разработать новый способ доставки противоопухолевого антибиотика доксорубина в клетки некоторых опухолей.



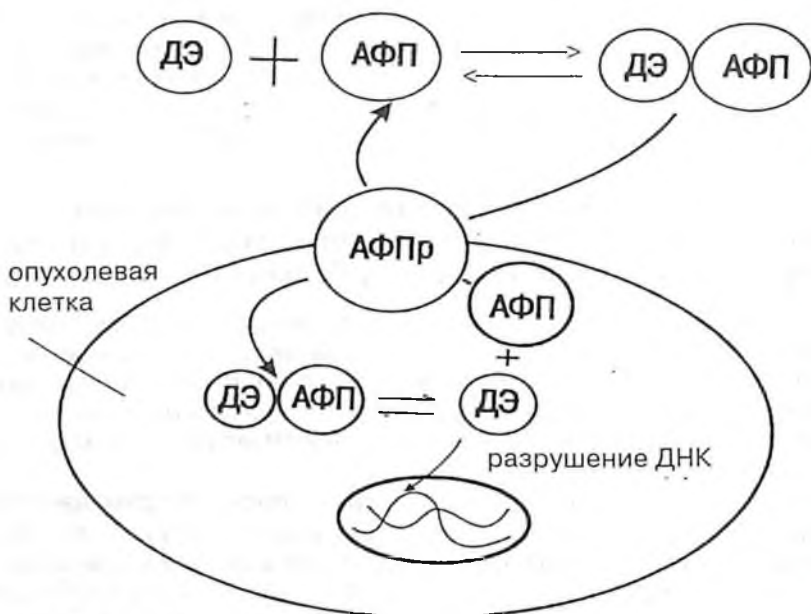


Схема 1. Принципиальная схема АФПр-зависимого клеточного эндоцитоза комплекса альфа-фетопротеин-доксорубицин-эстрон. АФП — альфа-фетопротеин; ДЭ — комплекс доксорубицин-эстрон; АФПр — рецептор к АФП.

Концепция метода состоит в следующем. Путем химического синтеза получен ковалентный комплекс доксорубицин-эстрон (ДЭ). Ковалентный комплекс доксорубицин-эстрон, имеющий в структуре стероидный гормон эстрон, взаимодействует с альфа-фетопротеином (АФП) и связывает его. Образуется тройной комплекс доксорубицин-эстрон-альфа-фетопротеин (ДЭ-АФП).

Благодаря механизму рецепторного эндоцитоза, тройной комплекс ДЭ-АФП проникает в опухолевые клетки, селективно ингибируя их.

### Принципиальная схема АФПр-зависимого клеточного эндоцитоза комплекса альфа-фетопротеин-доксорубицин-эстрон

Первая фаза клинических исследований проведена отдельно для комплекса доксорубицин-эстрон, альфа-фетопротеина сыворотки крови человека и тройного комплекса ДЭ-АФП путем внутриартериального их применения у больных первичным и метастатическим раком печени.

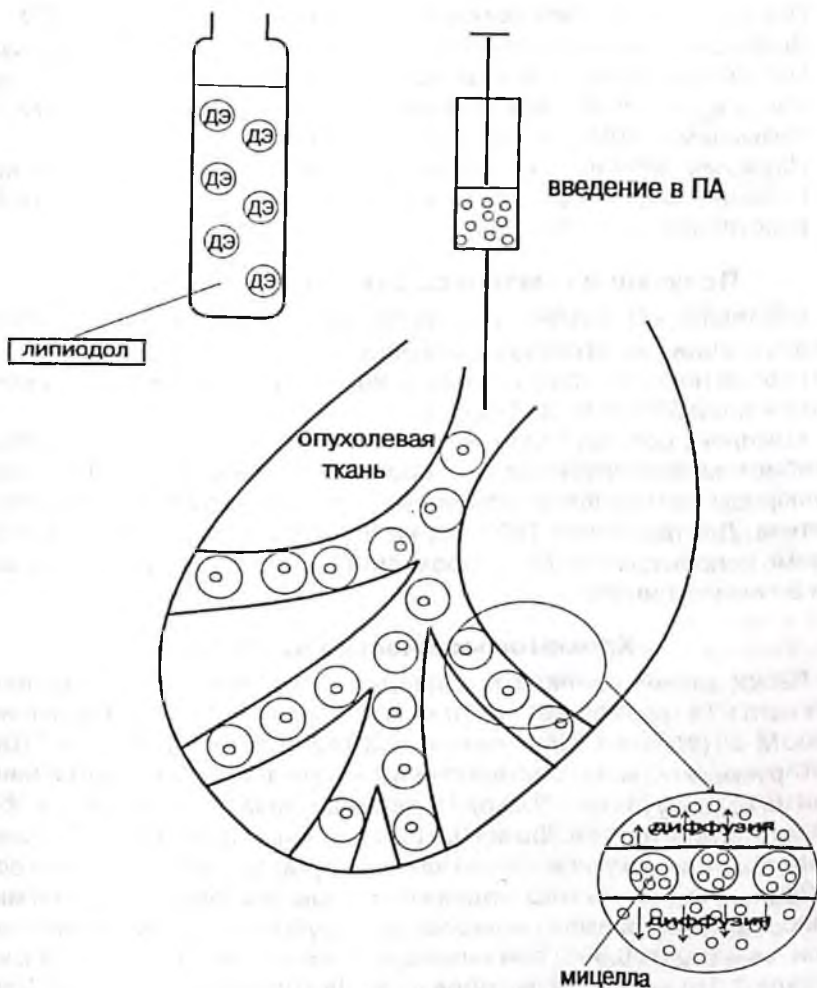


Схема 2.

ПА — печеночная артерия; АФП — альфа-фетопроtein; ДЭ — комплекс доксорубин-эстрон; АФПр — рецептор к АФП.

## Результаты предклинических испытаний комплекса доксорубин-эстрон

Целью доклинических токсикологических исследований комплекса доксорубин-эстрон явилась оценка характера и выраженности повреждающего действия на организм животных, оценка возможности применения комплекса ДЭ по 1 фазе клинических испытаний в случае доказанной его безопасности. Изучение общетоксического действия проводилось по следующим направлениям:

1. Определение токсических и переносимых доз комплекса ДЭ.
2. Выявление наиболее чувствительных к воздействию изучаемого комплекса ДЭ органов и систем организма, характер и выраженность изменений в них под влиянием ДЭ; оценка обратимости вызываемых комплексом повреждений.
3. Изучение зависимости токсических эффектов комплекса доксорубин-эстрон (ДЭ) от дозы, режима и продолжительности лекарственного воздействия.

### **Получение комплекса доксорубин-эстрон**

Ковалентный комплекс доксорубин-эстрон получен в результате конъюгации доксорубина с гемисукцинатом эстрогена и представляет собой порошок красного цвета, хорошо растворимый в этаноле, содержащий 60% доксорубина.

Комплекс доксорубин-эстрон состоит из противоопухолевого антибиотика доксорубина и стероидного гормона эстрогена в эквимоллярном соотношении, связанных ковалентно путем химического синтеза. Для получения 100 г фармакологического препарата необходимо использование 75 г гидрохлорида доксорубина и 175 г эстрогена 3-гемисукцината.

### **Хроматографическая чистота**

ВЭЖХ анализ препарата проводили на аналитической колонке Lichrosrb RT8 (размер частиц 10 мкм, 3,9 x 300 мм, Merck, Германия); насос M-45 (Waters, США; интегратор SP 4270 (Spectra-Physics, США). Тестируемые образцы растворяли в 1 мл метилового спирта и наносили на колонку (петля 20 мкл). Подвижная фаза представляла собой 750 мл ацетонитрила и 250 мл 0,01% хлорида натрия (pH 2,25). Спектрофотометрическую детекцию элюента производили при длине волны 280 нм. Скорость тока подвижной фазы составляла 1,5 мл/мин. Калибровочные кривые стандартов доксорубина и 3-гемисукцината были линейны ( $r > 0,999$ ) при инъекции с помощью 20 мкл петли в интервале 0,015—0,250 мг/мл образцов. На колонку наносили по 2 мкг препарата и стандартов.

Хроматографическую чистоту препарата рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Чистота (\%)} = 100 \times S / (S+r),$$

где  $S+r$  — сумма площадей минорных пиков,  $S$  — площадь основного пика.

Время выхода для препарата должно составлять  $8,6 \pm 0,2$  мин. Хроматографическая чистота препарата должна быть не менее 92%. Остальные 8% ( $100\% - 92\% = 8\%$ ) есть продукты распада и загрязнители растворителей при хроматографии.

## Количественное определение

Количественное определение препарата проводили при помощи ВЭЖХ с использованием интегрирования пиков. Хроматографическое разделение проводили на колонке Lichrosrb RT8 (размер частиц 10 мкм, 3,9x300 мм, Merk, Германия); насос M-45 (Waters, США; интегратор SP 4270 (Spectra-Physics, США). Тестируемые образцы растворяли в 1 мл метилового спирта собой 750 мл ацетонитрила и 250 мл 0,01% хлорида натрия.

## Основные результаты предклинических испытаний

### 1. Изучение специфической активности комплекса доксорубин-эстрон *in vitro*

#### Методы

Цитотоксическую активность комплекса доксорубин-эстрон исследовали в асцитной линии клеток крыс АН 66, которая с высокой эффективностью способна секретировать и поглощать альфа-фетопротейн (Deutsch L., 1983) асцитную жидкость, взятую у белых беспородных мышей-самцов на 7 день после эксплантации опухоли, центрифугировали в течение 5 минут при 1200 g, затем осадок ресуспендировали в среде Игла с добавлением 5% сыворотки крупного рогатого скота. В суспензию, содержащую 1000 пролиферирующих опухолевых клеток в 1,0 мл среды Игла, добавляли метил (3H) тимидин (удельная активность 1,80x10,6 бк/мг). Гибель опухолевых клеток определяли по ингибированию встраивания метил (3H) тимидина. В качестве контроля использовали свободный доксорубин, липиодол-ультрафлуид. Клетки АН 66 (10,3 клеток/мл) поддерживали в среде инкубации с различным количеством комплекса доксорубин-эстрон и доксорубина. В среду инкубации кроме меченного метил (3H) тимидина вносили немеченный тимидин в конечной концентрации 10 мкг/мл. Пробы инкубировали в термостате при 37 °С в течение 3 часов. После инкубации пробы последовательно обрабатывали 10% ледяной трихлоруксусной кислотой. Промывали эталонном и помещали в толуоловый сцинтиллятор. Радиоактивность проб измеряли на счетчике фирмы LKB (Швеция). Неспецифическое включение измеряли сразу после добавления предшественников к питательной среде с опухолевыми клетками. Растворы тестируемых препаратов добавляли к суспензии опухолевых клеток одновременно с мечеными предшественниками. Комплекс доксорубин-эстрон и свободный доксорубин предварительно растворяли в гидрофобном растворителе липиодол-ультрафлуиде. Содержание альфа-фетопротейна, секретлируемого опухолевыми клетками, составило около 40 мкг/мл (иммуноферментный анализ с помощью наборов фирмы «АС», г. Москва, Институт морфологии человека).

Кроме асцитной линии АН 66 в экспериментах по определению цитотоксической активности *in vitro* использовали клетки полученные во время оперативного вмешательства по поводу опухоли молочной железы человека. Сразу после оперативного вмешательства (в течение 15—20 мин) клетки помещали в среду инкубации, содержащую 10,3 клеток/мл, различные концентрации комплекса доксорубицин-эстрон в присутствии или отсутствии препарата альфа-фетопротеина (100 мкг/мл). Эксперимент проводили в течение 4 часов в соответствии с методикой, описанной выше. Альфа-фетопротеин растворяли в изотоническом 0,9% растворе хлорида натрия. Цитотоксический эффект оценивали по ингибированию включения метил (ЗН) тимидина. В качестве контроля использовали свободный доксорубицин, липидол-ультрафлуид, альфа-фетопротеин.

### Результаты

1. Цитотоксическая активность комплекса ДЭ в 6,8 раза выше в сравнении с цитотоксической активностью свободного доксорубицина в присутствии секретлируемого клетками АН 66 АФП.
2. Изучение цитотоксической активности комплекса доксорубицин-эстрон в присутствии и отсутствии АФП в клетках рака молочной железы человека показали, что эффективность применения комплекса в присутствии АФП в 2 раза выше, чем в отсутствии белка.
3. Исследование цитостатической активности комплекса доксорубицин-эстрон (ДЭ) *in vitro*.

Цитостатическую активность комплекса изучали в сравнении с доксорубицином в присутствии и отсутствии АФП на асцитной опухоли Эрлиха и солидной опухоли (лимфосаркоме ЛИО-1). Эти типы опухолевых клеток выбраны как способные поглощать АФП по механизму рецепторного эндоцитоза.

Показано, что комплекс ДЭ обладает одним и тем же значением  $ED_{50}$ , что и свободный доксорубицин, но токсичность его в 5 раз меньше. Это приводит к значительному увеличению терапевтического индекса  $LD_{50}/ED_{50}$ . При этом в присутствии АФП без изменения токсичности комплекса ДЭ примерно в 2,5 раза понижается значение  $ED_{50}$  по сравнению с токсичностью комплекса в отсутствии АФП, что приводит к увеличению терапевтического индекса до значения 31,7 (карцинома Эрлиха).

Общие тенденции, обнаруженные при изучении цитостатической активности на карциноме Эрлиха, сохраняются при исследовании лимфосаркомы ЛИО-1. Как и в первом случае, токсичность комплекса доксорубицин-эстрон ниже, чем свободного доксорубицина. Совместное использование комплекса ДЭ+АФП приводит к снижению значения  $ED_{50}$ , что, в свою очередь, сопровождается увеличением



терапевтического индекса до значения 23,5. Кроме карциномы Эрлиха и лимфосаркомы ЛИО-1, не способных секретировать АФП, цитостатическую активность комплекса ДЭ в сравнении со свободным доксорубицином оценивали на крысах с перевиваемой асцитной опухолью АН-66, секретирующей АФП. Цитостатическую активность комплекса доксорубицин-эстрон оценивали по увеличению продолжительности жизни животных — более 100 дней после перевивки клеток АН-66. Результаты этих исследований показали, что применение комплекса ДЭ существенно увеличивает продолжительность жизни животных-опухоленосителей (6 из 7 против 0 из 13 животных) по сравнению с экспериментом, где терапия включала в себя только использование свободного доксорубицина (табл. 29).

Таблица 29

**Цитостатическая активность комплекса ДЭ, ДЭ+АФП на карциноме Эрлиха**

Доза	Комплекс, мг/кг	Комплекс + альфа-фетопротеин, мг/кг	Доксорубицин, мг/кг	Доксорубицин + альфа-фетопротеин, мг/кг
ED10	1,0 (0,82—1,11)	0,4 (0,24—0,56)	0,9 (0,72—1,10)	0,9 (0,70—1,08)
ED50	1,9 (1,66—2,04)	0,7 (0,58—0,91)	1,9 (1,73—2,05)	2,0 (1,85—2,20)
ED90	3,6 (3,27—3,75)	1,2 (1,03—1,38)	4,6 (4,38—4,89)	4,6 (4,37—4,90)
LD10	12,9 (11,56—13,09)	12,7 (11,39—13,78)	3,6 (3,40—3,79)	3,8 (3,35—4,01)
LD50	22,4 (20,06—23,13)	22,2 (20,09—23,24)	4,7 (4,01—4,89)	4,8 (4,28—5,08)
LD90	30,8 (28,09—32,11)	30,5 (28,45—32,59)	7,7 (7,25—7,96)	7,7 (7,28—8,01)
ХИ	11,9	31,7	2,5	2,4

**Примечание:** противоопухолевая активность и токсичность комплекса доксорубицин-эстрон и доксорубицина определяли при 4-х кратном внутривенном введении с интервалом между введением 48 часов мышам с карциномой Эрлиха; ХИ — химиотерапевтический индекс (LD50/ED50).

Результаты изучения цитостатической активности комплекса доксорубицин-эстрон на лимфосаркоме ЛИО-1 представлены в табл. 30.

**Цитостатическая активность комплекса ДЭ, ДЭ+АФП  
на лимфосаркоме ЛИО-1**

Доза	Комплекс, мг/кг	Комплекс + + альфа- фетопротеин, мг/кг	Доксорубицин, мг/кг	Доксорубицин + + альфа- фетопротеин, мг/кг
ED10	1,6 (1,27—1,86)	1,1 (0,95—1,23)	1,5 (1,23—1,84)	1,6 (1,23—1,84)
ED50	3,0 (2,76—3,18)	1,9 (1,73—2,11)	2,9 (2,45—3,24)	2,8 (2,53—3,05)
ED90	6,2 (5,79—6,45)	3,8 (3,49—3,99)	5,4 (5,01—5,68)	5,3 (5,03—5,57)
LD10	35,4 (30,09—38,68)	35,2 (31,15—37,78)	8,6 (8,25—8,86)	8,4 (8,16—8,64)
LD50	44,9 (40,18—47,37)	44,7 (41,14—47,39)	9,9 (9,27—10,58)	9,8 (9,26—10,58)
LD90	50,1 (49,59—51,14)	49,9 (47,73—51,08)	11,8 (10,55—12,07)	11,7 (10,23—12,65)
ХИ	15,0	23,5	3,4	3,5

**Примечание:** противоопухолевую активность и токсичность комплекса доксорубицин-эстрон и свободного доксорубицина определяли при 2-кратном внутривенном введении с интервалом между введением 48 часов мышам с лимфосаркомой (штам ЛИО-1).

ХИ — химиотерапевтический индекс (LD50/ED50).

## 2. Результаты фармакокинетических исследований

### Методы

Фармакокинетику комплекса доксорубицин-эстрон изучали в сравнении с фармакокинетикой свободного доксорубицина. В экспериментах использовали кроликов-самцов массой 3—5 кг. Комплекс доксорубицин-эстрон и свободный доксорубицин растворяли в гидрофобном растворителе Lipiodol Ultrafluid. Препараты дифференцированно вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг в одинаковом объеме растворителя (1 мл). Кровь брали из краевой вены уха, мочу собирали с помощью катетера, желчь — с помощью канюли, вставленной оперативным путем в желчный проток. Все опыты имели не менее, чем двухкратную повторяемость. Статистической обработке подвергались данные не менее, чем 4 опытов.

Концентрацию комплекса доксорубицин-эстрон и свободного доксорубицина в биологических жидкостях определяли с помощью ВЭЖХ. Для этого использовали аналитическую колонку Lichrosrb RTS (размер частиц 10 мкм, 3,9x300 мм, Merk, Германия); насос М-45 (Waters, США; интегратор SP 4270 (Spectra-Physics, США).

Тестируемые образцы растворяли в метиловом спирте, центрифугировали при 20000 g в течение 20 мин и надосадочную жидкость наносили на колонку (петля 20 мкл). Подвижная фаза представляла собой 750 мл ацетонитрила и 250 мл 0,01 М хлорида натрия (рН 2,25). Спектрофотометрическую детекцию элюента производили при длине волны 280 нм. Скорость подвижной фазы составляла 1,5 мл/мин. Калибровочные кривые стандартов доксорубина и комплекса доксорубин-эстрон были линейны ( $r > 0,999$ ) при инъекции с помощью 20 мкл петли в интервале 15—0,250 мг/мл образцов.

Время выхода доксорубина и комплекса доксорубин-эстрон соответственно 2,7 и 8,6 мин.

### Результаты

Данные по выведению комплекса доксорубин-эстрон и свободного доксорубина с мочой после однократного внутривенного введения в дозе 5 мг/кг представлены в табл. 31.

Таблица 31

#### Динамика выведения комплекса доксорубин-эстрон и доксорубина

Период сбора мочи и желчи после введения препарата	Количество комплекса или доксорубина, обнаруженное в каждой пробе мочи или желчи (в процентах от введенной дозы)			
	Комплекс		Доксорубин	
	моча	желчь	моча	желчь
0—15 мин	0,2	0,7	0,4	1,0
15—30 мин	0,4	0,9	1,0	1,3
30—60 мин	0,5	1,0	1,4	1,1
1—2 часа	0,3	0,7	1,1	0,9
3—4 часа	0,1	0,3	0,3	0,4
5—24 часа	2,7	3,2	4,3	5,4
Всего:	4,2	6,2	8,5	10,1

Как видно из таблицы, комплекс доксорубин-эстрон из-за значительного замедления высвобождения из Lipiodol Ultrafluid по сравнению с доксорубином выводится из организма животных более длительное время.

### 3. Оценка токсичности комплекса ДЭ в эксперименте.

#### Острая токсичность

#### Методы

Токсичность комплекса доксорубин-эстрон в сравнении с токсичностью свободного доксорубина. В экспериментах использовались беспородные мыши массой 19—21 г и белые беспородные

крысы массой 100—150 г. Препараты вводили внутривенно, однократно в Lipiodol Ultrafluid в постоянном объеме (0,5 мл со скоростью 0,05 мл/с). Срок наблюдения за животными при вычислении LD50, LD10 и LD90 составлял 30 суток. Статистическую обработку данных производили по методу Литчфилда и Уилкинсона. В каждой группе было не менее 12 животных.

Данные об острой токсичности комплекса доксорубин-эстрон в сравнении со свободным доксорубином представлены в табл. 32.

Таблица 32

**Острая токсичность комплекса ДЭ и доксорубина**

Вид животных	Комплекс			Доксорубин		
	LD10, мг/кг	LD50, мг/кг	LD90, мг/кг	LD10, мг/кг	LD50, мг/кг	LD90, мг/кг
Белые мыши	32,4	65,2	120,1	8,5	15,9	31,2
	(28,5—36,1)	(59,3—71,2)	(115,9—124,1)	(5,6—9,9)	(12,6—18,7)	(28,9—34,7)
Белые крысы	—	88,4	—	—	17,8	—
		(83,2—93,6)			(14,9—19,2)	

**Результаты**

1. Растворение доксорубина в гидрофобном растворителе Lipiodol Ultrafluid приводит к статистически значимому снижению острой токсичности препарата как для мышей, так и для крыс (в среднем в 1,4 раза). Острая токсичность комплекса доксорубин-эстрон значительно ниже токсичности свободного доксорубина как для мышей, так и для крыс (в среднем в 5 раз).
2. Влияние комплекса доксорубин-эстрон на кровообращение и дыхание изучалось в сравнении с влиянием свободного доксорубина в острых опытах на кошках. Результаты: при введении комплекса ДЭ и доксорубина в дозах 0,1—1,0 мг/кг изменений в АД и дыхании не происходило. Увеличение дозы до 2—4 мг/кг вызвало понижение АД на 20—40 мм рт.ст. и возбуждение дыхания при использовании свободного доксорубина, но не комплекса ДЭ. Доза 20 мг/кг приводила животное к гибели в случае использования свободного доксорубина, но не комплекса ДЭ.
3. Изменения биохимических показателей при использовании комплекса ДЭ и свободного доксорубина.

**Методы**

Исследование биохимических показателей крови при воздействии комплекса доксорубин-эстрон производили в сравнении со свободным доксорубином. В экспериментах использовали беспородных

белых крыс-самок весом 200—260 г. Комплекс доксорубицин-эстрон и свободный доксорубицин предварительно растворяли в гидрофобном растворителе Lipiodol Ultrafluid.

Препараты вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг по схеме, указанной в таблице 33. В каждой группе было не менее 10 животных.

Биохимический анализ крови животных производили с помощью наборов рефлотрон фирмы Boehringer Mannheim (Австрия).

### Результаты

Данные биохимического анализа крови животных при воздействии комплекса доксорубицин-эстрон в сравнении со свободным доксорубицином представлены в табл. 33.

Таблица 33

#### Данные биохимических исследований при применении ДЭ и доксорубицина

Параметр	После 8 инъекций		После 15 инъекций	
	Доксорубицин	Комплекс	Доксорубицин	Комплекс
СК, U/1	165	87	64	29
	(161—168)	(80—92)	(61—67)	(29—34)
AST, U/1	57	49	106	68
	(53—59)	(45—52)	(101—112)	(62—73)
ALT, U/1	21	20	42	27
	(18—26)	(15—23)	(37—45)	(24—30)
K, mM/1	158	152	161	149
	(150—169)	(146—158)	(157—168)	(143—156)

**Примечание:** СК — креатинин-фосфокиназа, AST — аспартат-амино-трансфераза, ALT — аланин-амино-трансфераза, K — ионы калия.

Повреждения сердечно-сосудистой системы (КФК, K) и печени (AST, ALT) более выражены при применении свободного доксорубицина по сравнению с комплексом доксорубицин-эстрон.

#### 4. Действие комплекса доксорубицин-эстрон на иммуногенез

##### Методы

Действие комплекса доксорубицин-эстрон на иммуногенез исследовали в сравнении со свободным доксорубицином. В экспериментах по влиянию препаратов на первичный иммунный ответ использовали беспородных белых мышей-самцов массой 10—20 г. В качестве антигена применяли эритроциты барана (0,5 мл 10% суспензии внут-



рибрюшинно). Титры гемагглютинирующих антител в сыворотке крови мышей определяли в микротитраторе. Количество антителообразующих клеток (АТОК) выявляли по методу Ерне (Jern N. Et al., Science, 1963, 140, 404—406) на 3, 4 и 7-е сутки после введения эритроцитов. Препараты применяли в дозе 0,3 LD50 (LD50 для доксорубина — 13,4 мг/кг, для комплекса доксорубин-эстрон — 55,9 мг/кг). Препараты предварительно растворяли в гидрофобном растворителе липиодол-ультрафлуид. В экспериментах использовали различные схемы введения препаратов:

- 1) день -2,
- 2) день +2.

Цифры со знаком «-» означают день до иммунизации, со знаком «+» — день после иммунизации.

В каждой группе было не менее 12 животных.

### Результаты

Данные о действии комплекса доксорубин-эстрон в сравнении со свободным доксорубином на подавление образования гемагглютининов к эритроцитам барана представлены в табл. 34.

Таблица 34

#### Действие комплекса ДЭ и доксорубина на иммуногенез

Схема введения препаратов	Время после иммунизации, часы титры гемагглютининов		
	72	95	168
<i>Доксорубин</i>			
Дни -2	3,3 (3,0—3,7)	5,4 (5,1—5,6)	6,2 (5,9—6,5)
Дни +2	39 (3,6—4,2)	59 (5,5—6,2)	66 (6,3—6,9)
<i>Комплекс</i>			
Дни -2	4,3 (4,1—4,7)	7,4 (7,0—7,7)	7,0 (6,7—7,4)
Дни +2	44 (4,2—4,6)	76 (7,3—7,8)	71 (6,9—7,4)
Контроль	4,4 (4,1—4,7)	7,7 (7,4—7,9)	7,3 (7,0—7,6)

**Примечание:** титры гемагглютининов есть логарифмы по основанию 2-х обратных титров антител.

Как следует из представленной таблицы 34 иммунодепрессивное действие комплекса доксорубин-эстрон достоверно ниже, чем свободного доксорубина.

## **5. Действие на кровь**

### **Методы**

Влияние комплекса доксорубин-эстрон на картину периферической крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, гранулоцитов, лимфоцитов) и костного мозга (количество миелокариоцитов) изучали в сравнении со свободным доксорубином на беспородных мышках при однократном внутривенном введении при использовании в качестве растворителя Lipiodol Ultrafluid.

В каждой группе было не менее 10 животных.

### **Результаты**

Дозы комплекса и доксорубина составляли LD50 (для комплекса — 65,2 мг/кг, для доксорубина — 15,9 мг/кг). Комплекс доксорубин-эстрон и свободный доксорубин практически не влияли на содержание эритроцитов. Изменения же других показателей периферической крови и костного мозга более выражены при применении свободного доксорубина, нежели комплекса доксорубин-эстрон.

## **Клинические исследования фетального альфа-фетопротеина человека у больных злокачественными новообразованиями**

Альфа-фетопротеин (АФП) является онкофетальным белком с молекулярным весом около 69 кДа в зависимости от степени гликозилирования. АФП активно секретируется клетками печени эмбриона, а также некоторыми типами опухолевых клеток. АФП был впервые выделен из эмбриональной сыворотки человека животных (Bergstrand С., Саг В.) и позднее из сыворотки больных раком печени (Абелев Г.И., 1963; Афанасьева К.А., 1975; Бабинов Б.Н., 1971; Ассекритова И.В., 1967; Татаринев Ю.С., 1964).

Рецепторы к АФП обнаружены на раковых клетках различного происхождения, даже не обладающих способностью секретировать АФП. Так, культивируемые клетки некоторых видов нейробластомы, саркомы, лейкоза, Т и В лимфом, рака молочной железы, легкого и др. экспрессируют специфические высокоаффинные и низкоаффинные рецепторы к АФП. В таблице 35 представлены данные об экспрессии специфических рецепторов на клетках раковых линий человека и животных, а также нормальных интактных и активированных РНА Т-лимфоцитов человека.

## Рецепторы к АФП

Тип клеток	Kd, M	Кол-во рецепторов к АФП	Ссылка
U 937, моноциты человека	$5 \times 10^{-11}$ $2,5 \times 10^{-7}$	50 $8 \times 10^3$	Suzuki Y. et al. 1992, J.Clin. Invest. 90, 1530—1536
ТНР-1 моноциты человека	$2 \times 10^{-11}$ $1,2 \times 10^{-9}$		Suzuki Y. et al. 1992, J.Clin. Invest. 90, 1530—1536
УАС-1, Т-клетки мыши	$2,2 \times 10^{-9}$ $8,6 \times 10^{-7}$ $5,7 \times 10^{-6}$	700 $2 \times 10^5$ $9 \times 10^5$	Naval I. et al. 1985, Proc. Natl Acad. Sci USA, 90, 3301—3305
В-клеточные линии человека: Reh-6, Daudi, Ramos, Raji		$9 \times 10^3$ $4,6 \times 10^5$ $3,7 \times 10^5$ $4,7 \times 10^5$	Laborda I. et al. 1987, Int. J. Cancer, 40, 314—318
Т-клеточные линии человека: Molt-4 СЕМ		$4,6 \times 10^4$ $4,8 \times 10^5$	Laborda I. et al. 1987 Int. J. Cancer, 40, 314—318
Линии клеток гепатомы человека: HepG2			Kuprina et al. 1993. Ontogenez, 24, 57—67
KIM-1			Nsuda et al. 1993, Acta Pathol. Jpn, 43, 490—499
Nue			Nakamura K. et al. 1993 Oncology, 50, 35—40
HuH-7			Masuda K. et al. 1993 BBA, 1182, 128—132
PLC/PRF/5			Kumagi et al. 1992, Cancer Res., 52, 4987—4994
Li-7, Hep3B			Nadabayashi H. et al. 1989, JBC, 264, 266—271
Нормальные Т-лимфоциты		0	Norres et al., 1989, Mol. Immunol., 26, 851—857
РНА-активированные Т-лимфоциты	$3,0 \times 10^{-10}$	$8,8 \times 10^4$	Torres I. Et al. 1989, Mol. Immunol., 26, 851—857

Из представленной таблицы видно, что опухолевые линии человека и животных экспрессируют как высоко, так и низкоаффинные рецепторы к АФП. Причем количество высокоаффинных рецепторов на несколько порядков величин ниже, чем низкоаффинных.

АФП обладает определенной иммуносупрессивной активностью. Он способен вызывать супрессию активированных митогеном и аллоантигеном Т-клеток, ингибировать экспрессию антигенов МНС класса II макрофагами и Т-клетками, супрессировать натуральные киллеры и антителопродукцию в ответ на стимуляцию аллоантигеном.

Кроме того, АФП является естественным иммунодепрессантом, выделяемым эмбрионом для предотвращения отторжения плода матерью. АФП обладает высокой селективностью действия: он влияет только на клетки, которые находятся на определенных этапах дифференцировки и экспрессируют рецепторы к АФП. В этом его принципиальное отличие от «классических» иммуносупрессоров, таких как циклофосфан или циклоспорин. Было показано, что АФП вызывает супрессию определенных Т-зависимых функций, таких как Т-зависимая цитотоксичность, первичная и вторичная аутологичная Л, антителопродукция.

Таким образом, АФП можно рассматривать как природный иммунодепрессант с направленным избирательным действием на Т-клеточное звено иммунитета в концентрациях, превышающих *in vitro* 100 мкг/мл.

### **Получение и очистка альфа-фетопротеина из пуповинной сыворотки человека М.В. 69.000**

АФП из пуповинной сыворотки человека представляет собой лиофилизированный препарат. Растворителем служит изотонический 0,9% раствор хлорида натрия. Лиофилизацию препарата проводили из раствора 0,01 М фосфатного буфера (рН 7,4), содержащего 2,5% сахарозы. Лиофилизированный препарат АФП содержит 93% белка (по методу Лоури), остальные 7% составляет наполнитель.

### **Выделение альфа-фетопротеина**

Кровь из пуповинной перетяжки собиралась при родах в количестве 20—40 мл/роженца путем перетягивания пуповинной перетяжки. Полученная таким образом кровь помещалась в холодильник при +4 °С, где отстаивалась в течение 8—10 часов до образования сыворотки. После этого сыворотку отбирали и замораживали при -70 °С. В результате от одной роженицы получали примерно 10—20 мл пуповинной сыворотки (содержание АФП по данным иммуноферментного анализа не менее 80 мкг/мл). За 1—2 часа до процедуры выделения сыворотку размораживали.

Человеческий АФП был изолирован из сыворотки пуповинной перетяжки с использованием ионообменной, аффинной и гель-фильтрационной хроматографии. Сыворотка из пуповинной перетяжки была

пропущена через колонку с Ultragel DEAE (Pharmacia), уравновешенную 0,01 M Na-фосфатным буфером, pH 6,5. Затем колонку промывали градиентом 0,02—0,2M NaCl. Фракции, содержащие АФП, собирали, концентрировали и подвергали аффинной хроматографии. Присутствие АФП определяли с использованием процедуры двойной иммунодиффузии в геле с моноспецифической анти-АФП антисывороткой. Аффинная хроматография включает иммуносорбцию на серафозе Сi-4В с иммобилизованными поликлональными моноспецифическими анти-АФП антителами кролика и затем сорбированную фракцию пропускали через колонку с серафоза-иммобилизованными антителами кролика против белков сыворотки взрослого человека и антителами крысы против иммуноглобулинов кролика. Очищенный АФП контролировался при помощи PAGE и ракетного электрофореза и белков сыворотки взрослого человека.

### **Контроль пуповинной крови на ВИЧ и HBsAg**

Для определения HBsAg использовали стандартные наборы для иммуноферментного анализа СЕВАТЕСТ ELISA HBsAg Micro-1 (Чехословакия).

Для определения ВИЧ использовали стандартные наборы фирмы Abbott A.

### **Результаты предклинических испытаний**

#### **1. Острая токсичность.**

Острую токсичность АФП изучали на беспородных белых мышах массой 19—20 г и белых беспородных крысах массой 100—150 г. Препарат вводили внутривенно однократно в 0,9% растворе хлорида натрия со скоростью 0,05 мл/сек. Срок наблюдения за животными при вычислении ЛД<sub>50</sub>, и ЛД<sub>90</sub> составлял 30 суток. Статистическая обработка данных производилась по методу Литчфилда и Уилкинсона (12 животных в группе). Значение ЛД<sub>50</sub> при исследовании острой токсичности ДФП внутривенно на 0,9% раствора хлорида натрия для мышей и крыс составило более 1 мг/кг.

2. Влияние АФП на кровообращение и дыхание изучалось в острых опытах на кошках. Влияния препарата на кровообращение и дыхание не отмечено (300 мкг/кг, однократно).

3. Изменения биохимических показателей при использовании АФП. Работа проводилась на беспородных крысах-самках — массой 200—300 г. Изменений в биохимических показателях крови при введении АФП не наблюдалось (300 мкг/кг, однократно, срок наблюдения — 1 месяц).

4. Действие АФП на иммуногенез. В экспериментах по влиянию АФП на первичный иммунный ответ использовали беспородных белых мышей-самцов массой 10—20 г. В качестве антигена применяли



эритроциты барана. Титры гемагглютинирующих антител в сыворотке крови мышей определяли в микротитраторе. Количество антителобразующих клеток (АТОК) выявляли по методу Эрне на 3-и, 4-е и 7-е сутки после введения эритроцитов. Препарат применяли в дозе 300 мкг/кг внутривенно. Результаты исследований показали, что образование гемагглютининов к эритроцитам барана при воздействии АФП не отличалось от контроля.

5. Действие АФП на кровь и костный мозг. Действие АФП на кровь (периферическая, костный мозг) изучали при однократном внутривенном введении. При введении АФП в дозе 300 мкг/кг однократно внутривенно не выявлено влияния препарата на периферическую кровь и костный мозг.

### **Результаты клинических исследований**

Цели исследования:

1. Отработка методики введения АФП у больных злокачественными новообразованиями (внутривенно).
2. Оценка побочных токсических реакций, осложнений.

### **Критерии включения больных в исследование**

1. Возраст не более 65 лет.
2. Категория активности «0-1-2» по шкале ВОЗ.
3. Морфологическая верификация диагноза злокачественного новообразования.
4. Расписка больного о согласии на лечение.
5. Больные, не получавшие ранее химиотерапии, или больные, у которых с момента окончания предыдущего курса прошло более 30 дней.
6. Лейкоциты — более 3,5 тысяч, тромбоциты — более 150 000 в мм<sup>3</sup>, гемоглобин — более 10 г/л, эритроциты — более 3000000 в мм<sup>3</sup>.

### **Критерии исключения больных**

1. Если пациенты не удовлетворяют хотя бы одному критерию включения.
2. Выраженные нарушения функции печени (общий билирубин — более 60,0 мкмоль/л, АЛТ, АСТ — более 200 е/л, общий белок — менее 50 г/л), почек (креатинин — более 200 мкмоль/л, мочевины — более 15,0 мкмоль/л).
3. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения.
4. Болезни аутоиммунного генеза.
5. Отягощенный аллергологический анамнез.
6. Гиперкоагуляционный синдром.
7. Больные, страдающие гематосаркомами, лейкозами.

Для клинического изучения АФП представляется в виде стерильного лиофилизированного препарата в количестве 1 мг активного вещества в пузырьках вместимостью 10 мл. Растворителем для альфа-фетопротеина служит изотонический 0,9% раствор хлорида натрия.

### Методика введения АФП

Стерильный препарат АФП растворяется в 0,9% растворе хлорида натрия, вводится внутривенно медленно струйно (1мл/мин). Отношение долей растворителя к препарату составляет 5 мл растворителя: 2 мг препарата.

По первой фазе клинических испытаний проведено внутривенное введение АФП 7 больным злокачественными новообразованиями (мужчин — 2, женщин — 5). Возраст больных колебался от 37 до 65 лет, средний возраст был 49,4 года. Распределение больных по нозологическим формам представлено в табл. 36.

Таблица 36

Распределение по нозологическим формам больных, получавших АФП внутривенно

№	Пол	Возраст	Диагноз	Доза АФП
1	Ж	65	Злокачественная опухоль печени	2 мг
2	Ж	53	Рак молочной железы T2NOMO	3 мг
3	Ж	39	Рак молочной железы T2NOMO	3 мг
4	Ж	44	Базалиома грудной стенки	5 мг
5	Ж	57	Рак желудка	5 мг
6	Ж	37	Злокачественная опухоль печени	2 мг
7	ж	31	Злокачественная опухоль печени	3 мг

Больные раком молочной железы были оперированы в объеме радикаль-мастэктомии, пациент с базалиомой кожи передней грудной стенки оперирован в объеме широкого иссечения опухоли. Пациент, страдающий раком желудка не оперирован. Введение АФП осуществлялось на 10—14 дни после операции. Во время проведения исследования дополнительных химио-, лучевого и других видов лечения больные не получали. Как видно из таблицы 37 эскалация доз была проведена от 2 до 5 мг.

Таблица 37

Количество больных	Доза АФП, мг	Расчетная концентрация АФП крови, нг/мл
2	2	400
3	3	600
2	5	1000

## Оценка токсичности

Непосредственных токсических эффектов, связанных с внутривенным введением АФП, не наблюдалось.

## Влияние АФП на форменные элементы крови

Колебания в количестве тромбоцитов до введения АФП составляли  $210-404 \times 10^9/\text{л}$ , а после —  $216-289 \times 10^9/\text{л}$ . До и после введения количество тромбоцитов у пациентов соответствовало норме.

Колебания в содержании гемоглобина у пациентов до введения АФП составляли  $9,9-14,7 \text{ г/л}$ , а после лечения —  $4,9-13,9 \text{ г/л}$ . До введения содержание гемоглобина соответствовало норме, а после введения было ниже нормы у 16% пациентов.

## Исследование гепатотоксичности

Колебания в активности гамма-ГТ у пациентов составляли  $257-303 \text{ ед./л}$ , а после введения —  $100-337 \text{ ед./л}$ . До и после введения активность гамма-ГТ превышала норму у 100% больных. Колебания активности АСТ составляли  $22,1-29,6 \text{ ед./л}$ , а после введения —  $22,3-50,9 \text{ ед./л}$ . Активность АСТ превышала норму у 35% пациентов, а после введения — у 47%.

Колебания в активности АЛТ у пациентов составляли  $10,1-54,6 \text{ ед./л}$ , а после введения —  $16,1-85,7 \text{ ед./л}$ . До введения активность АЛТ превышает норму у 45% пациентов, а после — у 30%.

Колебания в активности ЩФ у пациентов составляли  $153-466 \text{ ед./л}$ , а после введения —  $137-487 \text{ ед./л}$ . До введения активность ЩФ превышала норму у 21% пациентов, а после — у 15%.

Колебания в содержании альбумина у пациентов составляли  $42,2-46,5 \text{ г/л}$ , а после введения —  $40,0-48,3 \text{ г/л}$ . До и после введения содержание альбумина соответствовало норме.

Содержание глюкозы у пациентов составляли —  $5,4-7,9 \text{ ммоль/л}$ , а после введения —  $5,3-5,6 \text{ ммоль/л}$ . До и после введения содержание глюкозы соответствовало норме.

## Изучение нефротоксичности

Колебания в содержании мочевины у пациентов составляли  $4,4-5,6 \text{ ммоль/л}$ , а после введения —  $4,6-6,7 \text{ ммоль/л}$ . До и после введения содержание мочевины соответствовало норме.

Колебания в содержании креатинина у пациентов составляли  $78-102 \text{ мкмоль/л}$ , а после введения —  $66-100 \text{ мкмоль/л}$ . До и после введения содержание креатинина соответствовало норме.

Колебания в содержании общего белка у пациентов составляли  $68,2-79,0 \text{ г/л}$ , а после введения —  $71,2-82,9 \text{ г/л}$ . До введения содержание общего белка соответствовало норме, а после — превышало норму у 16% пациентов.

## Изучение кардиотоксичности

Колебания в активности ДДГ у пациентов составляли 376—417 ед./л, а после введения — 350—476 ед./л. Динамики ЭКГ после введения АФП в течение 7—30 дней не наблюдалось.

## Влияние АФП на иммунную систему

Наблюдалось зависимое от дозы АФП снижение лимфоцитов при воздействии препарата. Колебания в содержании лимфоцитов у пациентов составляли  $1207\text{—}2442 \times 10 \times E^9/\text{л}$ , а после введения —  $1377\text{—}2275 \times 10 \times E^9/\text{л}$ . До и после введения содержание лимфоцитов соответствовало норме.

Данные по влиянию АФП на содержание В-лимфоцитов показали, что наблюдалось зависимое от дозы АФП снижение В-лимфоцитов при воздействии препарата. Колебания в содержании В-лимфоцитов у пациентов составляли  $60\text{—}293 \times 10 \times E^9/\text{л}$ , а после введения —  $110\text{—}247 \times 10 \times E^9/\text{л}$ . До введения содержание В-лимфоцитов было ниже нормы у 16% пациентов, после — соответствовало норме.

Содержание Т-лимфоцитов у пациентов было  $518\text{—}1758 \times 10 \times E^9/\text{л}$ , а после введения —  $895\text{—}1775 \times 10 \times E^9/\text{л}$ . До введения содержание Т-лимфоцитов ниже нормы у 35% пациентов, а после введения — у 16%.

Данные по влиянию АФП на содержание нулевых лимфоцитов (МК-активность) показали, что не наблюдалось зависимо от дозы АФП изменения содержания нулевых лимфоцитов при воздействии препарата. Колебания в содержании нулевых лимфоцитов у пациентов составляли  $369\text{—}8288 \times 10 \times E^9/\text{л}$ , после введения —  $210\text{—}687 \times 10 \times E^9/\text{л}$ . До введения содержание нулевых лимфоцитов было выше нормы у 47% пациентов, а после — у 25%.

Колебания в содержании Е-активированных розеток у пациентов составляли 5—8%, а после введения — 6—16%. До введения содержание Е-активированных розеток было ниже нормы у 100% пациентов, а после лечения — у 85%.

Колебания в содержании иммуноглобулинов М у пациентов составляли 2,0—2,6 г/л, а после введения — 1,5—3,8 г/л. До введения содержание иммуноглобулинов М соответствовало норме, а после — было выше нормы у 16% пациентов.

Колебания в содержании иммуноглобулинов G у пациентов составляли 12,9—22,3 г/л, а после введения — 10,9—17,4 г/л. До введения содержание иммуноглобулинов G было выше нормы у 35% пациентов, а после — у 16%.

Колебания в содержании иммуноглобулинов А у пациентов составляли 1,4—3,8 г/л, а после введения — 1,3—4,5 г/л. До введения содержание иммуноглобулинов А соответствовало норме, а после — было выше нормы у 25% пациентов.

Обнаружено, что применение АФП не приводит к достоверному изменению фагоцитарной активности нейтрофилов крови пациентов, кроме этого не зарегистрировано достоверного влияния АФП на субпопуляции Т-клеток: супрессоры и хелперы (теофиллиновый нагрузочный тест).

### **Фармакокинетика выведения АФП**

Фармакокинетика выведения АФП изучали на АФП-отрицательных пациентах с примерно одинаковой площадью поверхности тела ( $S=1,6 \text{ м}^2$ ). Время полувыведения АФП из организма находится в интервале 4—6 дней. Концентрацию АФП в крови пациентов определяли иммуноферментным методом. При дозе АФП 1 мг расчетная и реальная концентрации препарата в крови пациентов сразу после введения различаются менее, чем на 15%.

Итак, впервые проведенные исследования по первой фазе клинических испытаний человеческого альфа-фетопротеина, полученного из пуповинной сыворотки плода, показали, что при внутривенном струйном введении препарата в дозе 2—5 мг альфа-фетопротеин не вызывает гематологической, желудочно-кишечной, гепато- и кардиотоксичности. Самым важным выводом может явиться то, что АФП, по данным современных тестов иммунологического исследования, не вызывает иммуносупрессии, что является принципиально важным для дальнейших исследований.

Следующий этап работы состоял в доказательстве существования тройного комплекса ДЭ АФП и изучения его действия на культуры клеток которые содержат и не содержат рецепторы к АФП.

Работа выполнена совместно с к.б.н. В.М. Щербаковым (кафедра клинической лабораторной диагностики Института повышения квалификации ФУМII при МЗ РФ) и Е.И. Дудич (институт инженерной иммунологии МЗ РФ).

### **Тройной комплекс доксорубицин-эстрон-альфа-фетопротеин**

Обнаружено, что при инкубации АФП из abortивного материала человека (1 мг) с комплексом доксорубицин-эстрон (0,5 мг) (рН 7,4, температура 37 °С, во время инкубации 60 минут) образуется тройной комплекс доксорубицин-эстрон-АФП, который был выделен в чистом виде. Хроматографические профили комплекса доксорубицин-эстрон-АФП на колонке Sephadex G-25 (разделение по молекулярному размеру) при двух длинах волн 280 нм (длина волны поглощения белка) и 500 нм (длина поглощения доксорубицина) представлены на рис. 7.



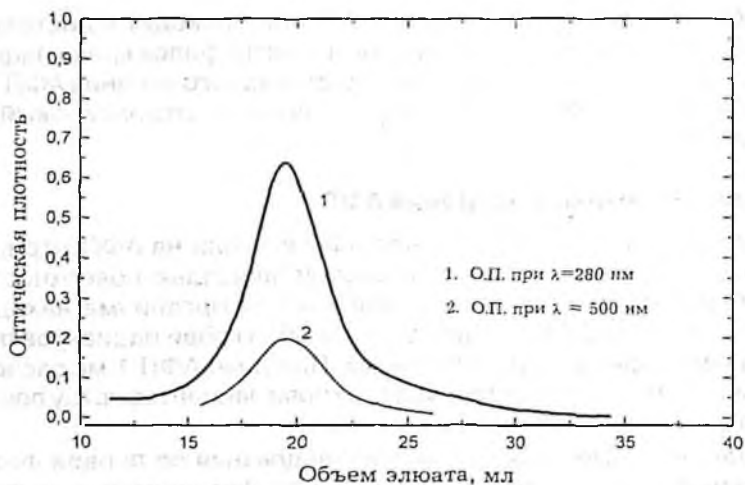


Рис. 7. Хроматография комплекса АФП-Доксорубин-Эстрон на колонке с сефадексом G-25 в физ. растворе.

Как видно из представленного рисунка хроматографические пики по времени задержки на колонке при хроматографическом разделении совпадают, что может свидетельствовать о том, что получен тройной комплекс доксорубин-эстрон-АФП, так как его время задержки на хроматографической колонке соответствует свободному АФП и

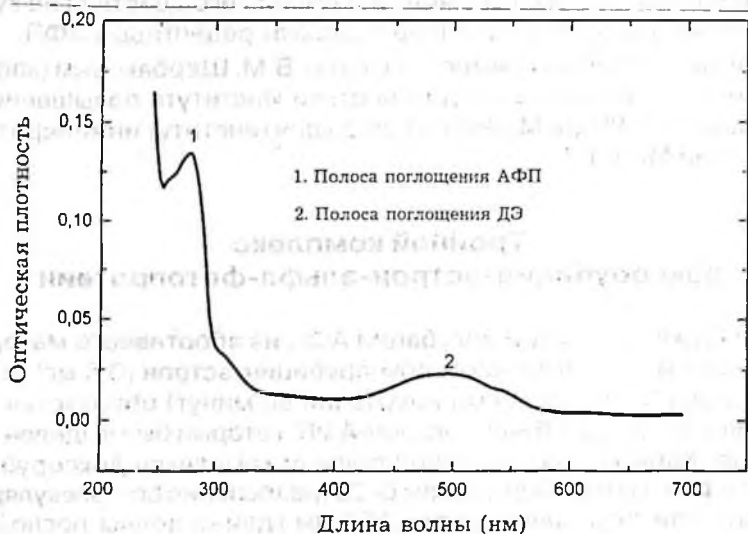


Рис. 8. Спектр УФ-поглощения комплекса АФП-ДЭ после гельхроматографии на сефадексе G-25.

в нем присутствует компонент, способный поглощать на длине волны 500 нм (длина поглощения доксорубицина).

На рис. 8 представлен спектр поглощения тройного комплекса доксорубин-эстрон-АФП в интервале длин волн 200—700 нм после процедуры гельхроматографии на Sephadex G-25 в воде. Как видно, представленный спектр имеет максимум поглощения при длине волны 280 нм (пик 1, длина поглощения белка) и при 500 нм (пик 2, длина поглощения доксорубицина). Это дополнительно подтверждает тот факт, что выделенный компонент представляет собой тройной комплекс доксорубин-эстрон-АФП.

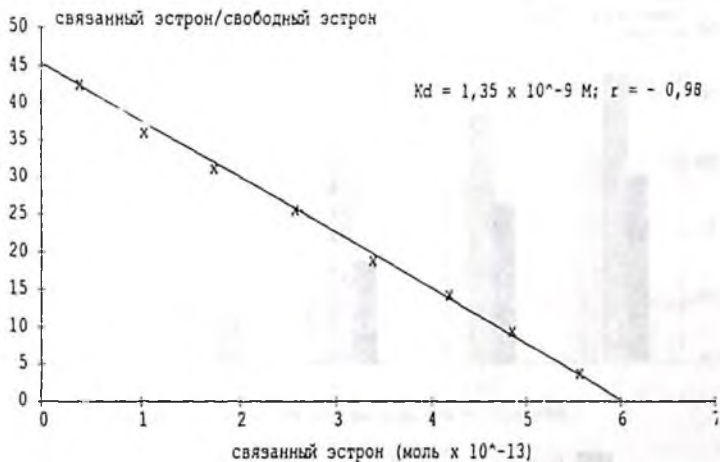


Рис. 9. Зависимость Скетчарда связывания 3Н-эстрогена с АФП человека. АФП инкубировали с 3Н-эстроном (0,6—7,5 нМ) и немеченным эстроном в течение 90 мин при 0 °С.

Зависимость Скетчарда связывания 3Н-эстрогена с АФП представлена на рис. 9.

Кинетические параметры этого процесса приведены в табл. 38.

Таблица 38

**Кинетические параметры связывания эстрогена с АФП из abortивного материала человека**

Параметр	Эстрон
$B_{max}$ ( $\times 10^{-12}$ моль/мг белка)	$489,2 \pm 24,5$
$K_a$ ( $\times 10^8$ М <sup>-1</sup> )	$5,5 \pm 1,0$
$k + 1$ ( $\times 10^6$ М <sup>-1</sup> сек <sup>-1</sup> )	$1,1 \pm 0,1$
$k - 1$ ( $\times 10^{-3}$ сек <sup>-1</sup> )	$4,6 \pm 0,7$
$k + 1/k - 1$ ( $\times 10^8$ М <sup>-1</sup> )	$2,5 \pm 0,5$

## Влияние АФП и комплекса доксорубицин-эстрон на пролиферацию нормальных спленоцитов мышей

На рис. 10 представлены результаты по изучению влияния комплексов доксорубицин-эстрон и доксорубицин-эстрон совместно с АФП на пролиферацию клеток первичной культуры нормальных спленоцитов мыши. Для избежания влияния фетуина, присутствующего в фетальной сыворотке крупного рогатого скота, клетки культивировали в бессывороточной среде. Как известно, неактивированные спленоциты не имеют рецепторов к АФП.

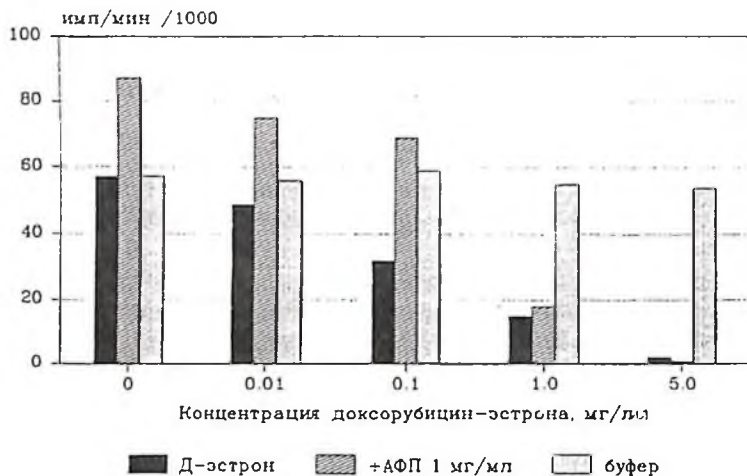


Рис. 10. Влияние АФП и комплекса доксорубицин-эстрон на спленоциты мыши, СВА линия.

Из представленного рисунка следует, что АФП не оказывает иммуносупрессивного действия на иммунные клетки мыши. Более того, этот белок способен вызывать буферный эффект, защищая клетки от иммуносупрессивного воздействия комплекса доксорубицин-эстрон. Это может быть связано, в частности, с образованием тройного комплекса АФП-доксорубицин-эстрон, что уменьшает вероятность проникновения комплекса доксорубицин-эстрон в спленоциты.

## Влияние АФП и комплекса доксорубицин-эстрон на пролиферацию фибробластных мышечных клеток L-929

На рис. 11 представлены данные о влиянии комплекса доксорубицин-эстрон и комплекса доксорубицин-эстрон + АФП (10—500 мкг/мл)



Рис. 11. Влияние АФП и комплекса доксорубин-эстрон на фибробласты L-929 мыши.

на пролиферацию фибробластных клеток. Как видно, при совместном применении АФП и комплекса доксорубин-эстрон проявляется синергизм их цитотоксического действия. При дозе АФП 500 мкг/мл цитотоксическое действие комплекса доксорубин-эстрон на клетки в 5 раз более выражено, чем при использовании свободного комплекса доксорубин-эстрон. Синергический эффект проявляется также и при более низких концентрациях АФП.

### **Влияние АФП и комплекса доксорубин-эстрон на пролиферацию клеток рака молочной железы человека**

Цитотоксическую активность АФП и комплекса доксорубин-эстрон исследовали на клетках рака молочной железы человека, полученных при оперативном вмешательстве и способных эндцитировать АФП. Сразу после оперативного вмешательства (в течение 15—20 мин) клетки помещали в среду инкубации, содержащую 10 (3 клеток/мл), различные концентрации комплекса доксорубин-эстрон и/или АФП (100 мкг/мл). Цитотоксический эффект оценивали по ингибированию включения метил (3Н) тимидина. В качестве контроля использовали свободный доксорубин и АФП. Полученные результаты представлены на рис. 12.

Как видно эффективность применения комплекса доксорубин-эстрон в присутствии АФП в 2 раза превышает действие комплекса в отсутствии АФП.

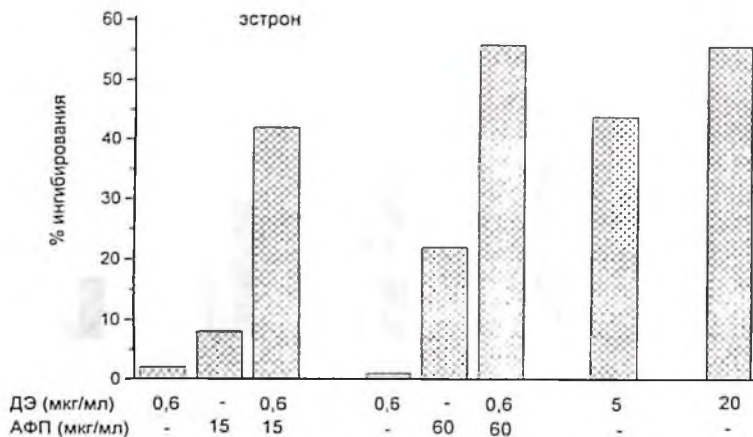
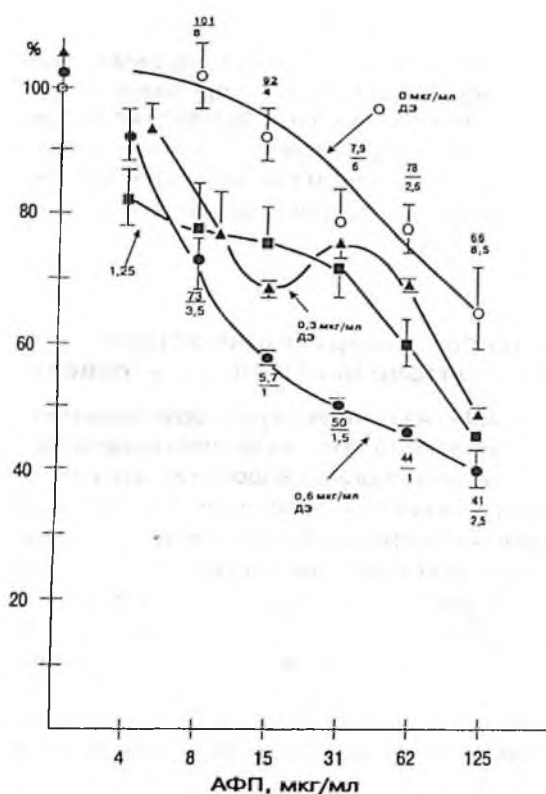


Рис. 12. Ингибирование пролиферации клеток MCF-7 рака молочной железы человека АФП и комплексом доксорубицин-эстрон.



На рис. 13 представлены данные по влиянию АФП и комплекса доксорубицин-эстрон на пролиферацию клеток рака молочной железы человека MCF-7.

Как отмечалось, это одна из первых линий опухолевых клеток, для которой было обнаружено присутствие рецепторов к АФП. Как видно, из представленного рисунка, в отсутствие комплекса доксорубицин-эстрон АФП зависимым от дозы образом ингибирует клеточную пролиферацию. Совместное применение комплекса и АФП усиливает ан-

Рис. 13. Зависимое от АФП и комплекса доксорубицин-эстрон ингибирование пролиферации клеток MCF-7 рака молочной железы человека.



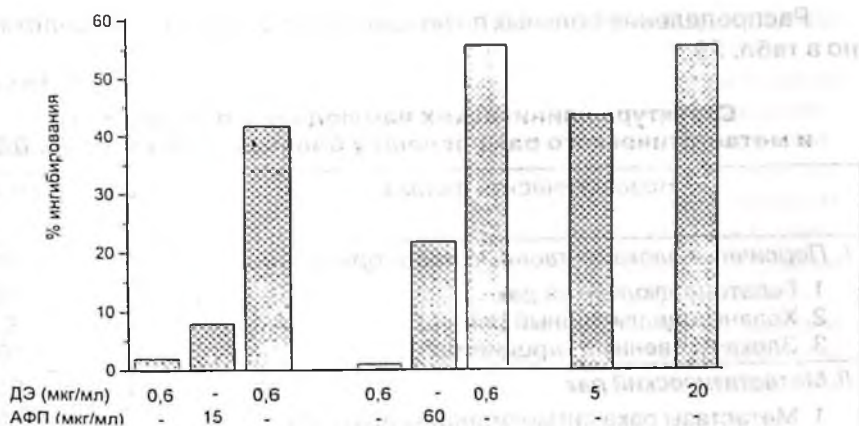


Рис. 14. Обобщенные данные о влиянии АФП и комплекса Д-Э на пролиферацию клеток МСF-7.

типролиферативную активность. При этом максимальный эффект наблюдается при концентрации комплекса 0,6 мкг/мл.

На рис. 14 обобщены данные о влиянии АФП и комплекса доксорубин-эстрон на пролиферацию клеток МСF-7. Как видно, совместное применение АФП и комплекса доксорубин-эстрон приводит к выраженному синергитическому действию на пролиферацию этих опухолевых клеток. При этом эффект синергизма достигает почти двух порядков величины.

Итог наших практических исследований — получен ковалентный комплекс доксорубин-эстрон, который является гидрофобным соединением, но хорошо растворяющимся в аполярных растворителях, включая липидол, что важно для наших исследований; впервые доказано существование тройного комплекса доксорубин-эстрон-АФП, изучено острое токсическое действие этого комплекса, а также его действие на клеточные структуры показало, что совместное действие доксорубин-эстрон и АФП не усиливает антипролиферативного эффекта комплекса доксорубин-эстрон на нормальные спленоциты мыши, которые не способны эндоцитировать АФП, противоположные данные получены на мышинных фибробластных клетках L 929 и клетках аденокарциномы молочной железы, которые способны эндоцитировать АФП.

### Клинические исследования

#### 1. Химиоэмболизация комплексом доксорубин-эстрон

Химиоэмболизация комплексом доксорубин-эстрон проведена 19 больным в возрасте от 37 до 68 лет. Из них мужчин — 10, женщин — 9.

Распределение больных по нозологическим формам представлено в табл. 39.

Таблица 39

**Структура клинических наблюдений первичного и метастатического рака печени у больных, получивших ДЭ**

Нозологическая форма	Количество б-ных	
	Абс	%
<i>I. Первичные злокачественные новообразования</i>	15	79
1. Гепатоцеллюлярный рак	12	— 63,1
2. Холангиоцеллюлярный рак	1	— 5,2
3. Злокачественный карциноид	2	— 10,5
<i>II. Метастатический рак</i>	4	21
1. Метастазы рака сигмовидной кишки в печень	2	— 10,5
2. Метастазы рака молочной железы	2	— 10,5
Всего:	19	100%

Больных первичными злокачественными новообразованиями печени было 15 (79%). Из всех больных первичными опухолями печени гепатоцеллюлярный рак был диагностирован у 12, холангиоцеллюлярный — у 1 пациентки, первичный гормонально неактивный карциноид — у 2 больных.

У 2 больных данной группы диагностированы метастазы рака молочной железы, у 2 пациентов — метастазы рака сигмовидной кишки.

У всех больных поражение печени было тотальным или субтотальным. Первичная опухоль у большинства больных (13) располагалась в правой доле.

Макроскопическая форма опухоли установлена у 10 из 15 пациентов первичным раком печени: узловая форма — у 6 больных; диффузная — у 3; массивная — у 1 пациента.

В подавляющем большинстве случаев (12 из 15) попытка оперативного вмешательства не предпринималась из-за обширного опухолевого поражения. Лишь одному больному выполнена краевая резекция печени с лимфаденоктомией. 2 больных с карциноидом печени лечились ранее с помощью регионарной внутрипеченочной химиотерапии. Одна больная получила 3 курса регионарной внутрипеченочной химиотерапии с фарморубицином; один пациент 4 курса с адриамицином и цис-платином. Однако положительной динамики не было отмечено. Остальные больные предварительного лечения не получали.

Лечение (химиоэмболизация с ДЭ) было начато не позднее чем через 4 месяца после установления диагноза во всех случаях, причем у большинства больных 1-й курс химиоэмболизации с доксорубицин-эстроном был осуществлен через 1—2 месяца после установления диагноза первичного рака печени.

Реакция на наличие АФП оказалась положительной в 6 случаях гепатоцеллюлярной карциномы (50%).

Диагноз метастатического поражения печени больным данной группы был поставлен на основании клинических данных, показаниях ультразвукового, ангиографического исследований, а также на основании результатов компьютерной томографии. 2 больным диагноз был установлен интраоперационно. У больных метастатическим раком печени поражение органа было билобарным, множественным, крупноочаговым. Размеры очагов колебались от 3 см у больной раком молочной железы, до 16 см у больного раком сигмовидной кишки.

Все 4 больных были предварительно оперированы. 2 больным была выполнена радикальная мастэктомия по поводу рака молочной железы; 2 больным — левосторонняя гемиколэктомия по поводу рака сигмовидной кишки.

Больные с метастазами рака сигмовидной кишки получали длительную регионарную химиотерапию с 5-фторурацилом и цис-платином без эффекта. Пациентка с диагнозом рака молочной железы лечилась системной химиотерапией по схеме CMF в послеоперационном периоде и тамоксифеном. В последующем, по поводу метастазов в печень она получила 3 курса длительной регионарной химиотерапии по различным схемам без эффекта. Метастазов в другие органы и системы у данных больных выявлено не было.

С момента операции по поводу рака до момента констатации метастатического поражения печени прошло: 9 лет — у 1 пациентки; диагноз метастатического поражения печени поставлен одновременно с диагнозом первичной опухоли — в 2 случаях.

Биохимические показатели крови исследовались стандартно у всех пациентов до начала лечения, затем с интервалом в 1 неделю. У исследуемой группы больных активность АСТ составляла 32,1—280,3 Е/л, АЛТ 26,4—408 Е/л.

Активность щелочной фосфатазы была повышена у всех пациентов, также как и гаммаглутамилтранспептидазы и составила 370—1685 и 315—1214 Е/л соответственно. Содержание билирубина превышало норму у 6 больных, колебания его составили 6,4—59,6 мкмоль/л. Отмечена тенденция к снижению белково-синтетической функции печени — содержание альбумина ниже нормальных показателей отмечено у 5 больных.

Всего 19 больных злокачественными новообразованиями печени получили 37 курсов регионарного внутривенного введения доксорубин-эстрона.

## Результаты химиоэмболизации у больных первичными злокачественными новообразованиями печени

Результаты лечения и гистологический вариант опухоли представлен в табл. 40.

Таблица 40

### Эффективность химиоэмболизации и гистоструктура первичных злокачественных новообразований печени у больных II группы

Морфологический вариант опухоли	Число б-ных	Эффект			
		Частичный	Минимал.	Стабилизация	Прогресс.
Гепатоцеллюлярный	12	2	1	7	2
Холангиоцеллюлярный	1	0	0	0	1
Карциноид	2	1	1	0	0
Всего:	15	3	2	7	3
	30	20,0%	13,3%	46,7%	20%

Полного эффекта не удалось добиться ни у одного из включенных в исследование больных; в 20% случаев достигнут частичный и в 13,3% — минимальный эффект, таким образом эффект достигнут в 33,3% случаев, чаще регистрировалась стабилизация опухолевого процесса — 46,7%; у 20% — прогрессирование. Причем, эффект от химиотерапии зарегистрирован у пациентов с гепатоцеллюлярным раком и карциноидом.

Продолжительность стабилизации составила в среднем 5,5 месяцев, при продолжительности жизни 8,3 месяца. Продолжительность регрессии  $7,4 \pm 2,7$  месяцев, продолжительность жизни —  $10,4 \pm 2,8$  месяцев.

Таблица 41

### Результаты химиоэмболизации доксорубицин-эстроном у больных метастатическим раком

Диагноз	Число б-х	Результат			
		50%	25%	Стаб.	Прогр.
Метастазы рака молочной железы	2	1	0	0	1
Метастазы рака сигмовидной кишки	2	0	0	1	1
Всего:	4	1	0	1	2

Как видно из таблицы 41 при раке молочной железы химиоэмболизация с доксорубицин-эстроном привела к частичной регрессии опухоли в печени у 1 больной; у 1 отмечено прогрессирование заболевания.

При метастазах рака сигмовидной кишки регрессии опухоли не удалось добиться ни у одного больного. У 1 — стабилизация, у 1 — прогрессирование процесса в печени.

### Результаты химиоэмболизации доксорубин-эстроном и АФП

В исследование вошло 20 больных (13 — первичные злокачественные новообразования — 55%) и 7 больных с метастазами в печень (35%).

Таблица 42

#### Распределение больных, получавших ДЭ и АФП

Диагноз	Число б-ных	В % к общему числу
<i>I. Первичные опухоли печени</i>		
1. Гепатоцеллюлярный рак	11	84,6
2. Карциноид	1	7,7
3. Неидентифицированный рак	1	7,7
Всего:	13	100%
<i>II. Метастатический рак</i>		
1. Метастазы рака желудка	1	14,6
2. Метастазы колоректального рака	2	24,4
3. Метастазы рака носоглотки	1	14,2
4. Метастазы рака молочной железы	3	42,8
Всего:	7	100%

Диагноз был подтвержден данными морфологического исследования у всех пациентов с первичным опухолевым поражением печени. Материал для исследования был получен путем чрезкожной биопсии или лапароскопии с биопсией печени. 3 больным проводилось оперативное вмешательство (краевая резекция печени была выполнена 2 пациентам); материал для гистологического исследования был получен во время операции.

У всех пациентов с первичным раком печени было тотальное или субтотальное поражение печени; преобладающим являлось поражение правой доли.

Размеры опухолевых очагов в печени колебались от 1,5 см у пациентов с карциноидом до 18 см у больного с гепатоцеллюлярным раком.

Диагноз метастатического рака был поставлен на основании данных чрезкожной пункции у одного, у остальных — по данным ультразвукового, компьютерно-томографического и ангиографического исследований печени.

Всего 20 больных данной группы получили 47 курсов химиоэмболизации.



**Результаты химиоэмболизации доксорубицин-эстроном и АФП у больных первичными новообразованиями печени**

Диагноз	Число б-х	Результат			
		50%	25%	Стабил.	Прогр.
Гепатоцеллюлярная карцинома	11	2	1	4	4
Карциноид	1	0	1	0	0
Неидентифицированный рак	1	0	0	0	1
Всего:	13	2	2	4	5

Полного эффекта мы не зарегистрировали ни у одного больного, у 4 больных (30,7%) наблюдалась регрессия опухоли; обращает на себя внимание тот факт, что регрессия и стабилизация у больных гепатоцеллюлярным раком достигнута у 7 из 11 больных (63,6%).

Продолжительность регрессии составила в среднем  $8,2 \pm 2,4$  месяцев, жизни —  $13,1 \pm 3,4$  месяцев, продолжительность стабилизации 6,5 месяцев, жизни 11,2 месяца.

**Эффективность химиоэмболизации у больных метастатическим раком печени**

Противоопухолевый эффект зарегистрирован у больных раком молочной железы, носоглотки, сигмовидной кишки. У 2 из 3 больных с метастазами рака молочной железы отмечен объективный противоопухолевый эффект, причем полный эффект регистрировался у 1 больной 2 года, что подтверждено данными морфологического исследования биопсийного материала. Ниже мы приводим выписку из истории болезни этой пациентки и ангиограммы до и после лечения.

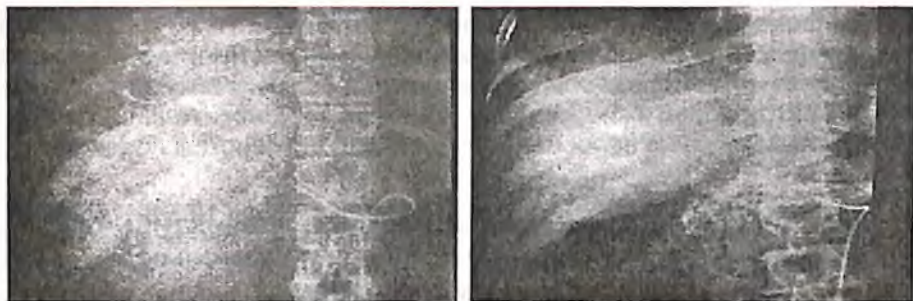
**Больная А., 62 лет № 95/15519**

*Диагноз:* первично-множественный метакронный рак молочных желез. Состояние после комбинированного лечения. Множественные метастазы в печень.

В 1986 и в 1991 гг. — левосторонняя и правосторонняя мастэктомия с последующей химио- и гормонотерапией. В сентябре 1995 г. выявлены множественные метастазы в печень. По данным ультразвукового исследования опухолевые очаги в печени достигали 4,5—3,7 см в диаметре, печень значительно увеличена.

После 1-й химиоэмболизации комплексом доксорубицин-эстрон совместно с АФП отмечен полный эффект — печень нормальных размеров, без опухолевых очагов.

За период с ноября 1995 по сентябрь 1997 гг. больной выполнено 3 химиоэмболизации комплексом доксорубицин-эстрон с явным лечебным эффектом.



а

б

*Рис. 15.* Селективная ангиография печени больной А.  
 а — капиллярная фаза. Значительное увеличение размеров печени за счет множественных очагов кольцевидной формы;  
 б — капиллярная фаза. После 4 курсов химиоэмболизации, отмечается значительное уменьшение размеров печени. Выраженный лечебный эффект.

Мы сравнили полученные нами при химиоэмболизации результаты с результатами системной химиотерапии у больных первичными злокачественными новообразованиями в печени. Из архива отобраны истории болезни пациентов с первичным раком печени, которые получали системную химиотерапию с включением адриамицина. Группы были сравнимы по степени распространения процесса в печени, а также по степени нарушения белково-синтетической функции печени и степени повышения как внутриклеточных (АЛТ, АСТ) так и мембраносвязанных (гамма-ГТ и ЩФ) ферментов. Результаты этого анализа представлены в табл. 44.

*Таблица 44*

**Итоги сравнительного анализа результатов химиоэмболизации и системной химиотерапии у больных первичными злокачественными новообразованиями печени**

Метод лечения	Число б-ных	Эффективность (25%, 50%, регрес.)	Продолжительность жизни у эффект. леченных больных
1. ХЭ с адриамицином (фарморубицином)	12	33%	11 месяцев
2. ХЭ с доксорубицином	15	33%	10 месяцев
3. ХЭ с доксорубицином-АФП	13	31%	13 месяцев
4. Системная химиотерапия с адриамицином	29	0%	7,5 месяцев

Эффективность, так же как и продолжительность жизни больных при химиоэмболизации доксорубицином, доксорубицин-эстроном и доксорубицин-эстроном-АФП одинакова, однако в сравнении с системной химиотерапией имеется увеличение как продолжительности жизни, так и увеличение непосредственной эффективности лечения.

### **Ангиографические критерии оценки эффективности химиоэмболизации у больных первичными и метастатическими опухолями печени**

Ангиографическое исследование имеет важное значение в диагностике опухолевых поражений печени. Точность диагностики при комплексном использовании лучевых методов исследования, включающих и ангиографию, превышает 90% (Е.М. Рошин, 1996).

Значимость ангиографического исследования обусловлена возможностью объективной оценки уровня васкуляризации опухолей печени и определением анатомического варианта кровоснабжения печени. Указанные обстоятельства имеют важное значение в определении возможности и целесообразности проведения чрезкатетерной внутриартериальной химиотерапии (химиоэмболизации).

Вместе с тем, ангиография позволяет на основании ряда критериев дать оценку эффективности химиоэмболизации и обосновать прогноз заболевания.

При первичных злокачественных опухолях печени оценка эффективности лекарственного лечения проводилась по следующим наиболее значимым критериям:

- размеры опухоли;
- уровень ее васкуляризации, количество патологических сосудов в опухоли.

А при метастатическом поражении печени основными критериями оценки эффективности химиоэмболизации мы считаем уменьшение размеров печени за счет уменьшения размеров и количества метастазов и нормализации сосудистой архитектоники. Оценка эффективности химиоэмболизации проводилась в соответствии с критериями ВОЗ, с учетом того факта, что как первичный, так и метастатический рак печени являются резистентными к химиотерапии видами опухолей.

Мы поставили перед собой задачу определить существует ли зависимость между степенью васкуляризации опухоли и терапевтическим эффектом химиоэмболизации у 73 больных с первичным и метастатическим раком печени, включенных в данное исследование.

Морфологическая природа опухоли определяет уровень васкуляризации. Наш опыт показал, что, как правило, богато васкуляризованными опухолями являются гепатоцеллюлярный рак и карциноид.

Большинство метастазов в печени имеют аваскулярную природу. Исходя из этого можно ожидать наилучший терапевтический эффект при интенсивном накоплении в богато васкуляризированных узлах.

Таблица 45

**Степень васкуляризации опухоли и эффект от химиоэмболизации у 73 больных первичными и метастатическими новообразованиями печени**

Степень васкуляризации	Эффект от лечения	Количество больных	
		абс.	%
Гипер-	Полный	1	3,3 ± 3%
	Частичный	2	6,7 ± 4,6%
	Минимальный	7	23,3 ± 7,8%
	Стабилизация	15	50%
	Прогрессирование	5	16,6 ± 6,9%
	Всего:	30	100%
Умеренно	Частичный	4	12,9 ± 6,02%
	Минимальный	3	9,7 ± 5,3%
	Стабилизация	12	38,7 ± 8,8%
	Прогрессирование	12	38,7 ± 8,8%
	Всего:	31	100%
Гипо-	Частичный	1	8,3 ± 8%
	Минимальный	1	8,3 ± 8%
	Стабилизация	3	25 ± 13,1%
	Прогрессирование	7	5,8 ± 3,1%
	Всего:	12	100%

Как видно из таблицы 45 больных с гипervasкуляризированными опухолевыми очагами было 30 человек, а гиповаскулярные очаги наблюдались у 12 больных.

Так, **полное исчезновение** опухолевых очагов после химиоэмболизации мы наблюдали у 1 (3,3% ± 3,3) пациентки с метастазами рака молочной железы. При этом отмечена высокая степень васкуляризации опухолевых очагов (гипervasкуляризированные очаги).

**Частичный эффект** зарегистрирован у 2 больных (6,7 ± 4,6) с гипervasкуляризированной опухолью. У 4 больных отмечена умеренная васкуляризация опухолевых очагов (12,9% ± 6,02); одна пациентка с частичным эффектом имела гиповаскуляризированные опухолевые очаги (8,3% ± 8,3).

**Минимальный эффект** был у 7 больных (23,3%) с гипervasкуляризированными опухолевыми очагами в печени. 3 пациента имели

умеренно васкуляризированные опухоли ( $9,7\% \pm 5,3$ ). У одного больного с минимальным эффектом зарегистрированы гиповаскулярные опухолевые очаги ( $8,3 \pm 8,3$ ).

**Стабилизация** опухолевого процесса достигнута у 15 больных с гипervasкуляризированными опухолями (50%). Умеренно васкуляризированные опухоли были у 12 ( $38,7 \pm 8,8$ ) больных. Гиповаскуляризированные опухоли отмечены у 3 больных ( $2,5 \pm 3,1$ ).

**Прогрессирование** отмечено у 7 пациентов с гиповаскулярными опухолями ( $58,3\% \pm 14,8$ ). Умеренно васкуляризированные опухоли были у 12 пациентов ( $38,7\% \pm 8,8$ ) и гипervasкуляризированные у 5 больных ( $16,6\% \pm 6,9$ ).

Таким образом, прогрессирование процесса чаще наблюдалось у больных с исходно гиповаскуляризированными опухолевыми очагами по сравнению с пациентами, у которых опухолевые очаги в печени были гипер- или умеренно васкуляризированными ( $p < 0,05$ ).

Нас также интересовал вопрос о зависимости эффекта от лечения и интенсивности накопления химиоэмболизирующей смеси в опухолевой ткани. Судить о степени накопления химиоэмболизирующей смеси в опухоли нам удалось у 61 больного. Визуально определяемое накопление химиоэмболизирующей смеси заметно либо под Rg-телевизионным контролем в момент введения препарата, либо на обзорном снимке, выполненном непосредственно после процедуры химиоэмболизации.

В табл. 46 представлены данные об эффективности лечения и интенсивности накопления химиоэмболизирующей смеси.

Таблица 46

**Интенсивность накопления химиоэмболизирующей смеси и эффективность химиоэмболизации**

Интенсивность накопления	Эффект от лечения	Число больных	
		абс.	%
Интенсивное накопление	Полный	1	$4 \pm 3,7$
	Частичный	4	$16 \pm 7,5$
	Минимальный	5	$20,0 \pm 8,1$
	Стабилизация	13	$5,2 \pm 3,4$
	Прогрессирование	2	$8,0 \pm 5,5$
	Всего:	25	
Слабое накопление	Полный	0	
	Частичный	2	$5,56 \pm 3,8$
	Минимальный	4	$11,1 \pm 5,2$
	Стабилизация	13	$36,1 \pm 4,1$
	Прогрессирование	17	$47,2 \pm 8,3$
	Всего:	36	



Как видно из таблицы, у 1 больной ( $4\% \pm 3,7$ ) с полным эффектом от химиоэмболизации отмечено интенсивное накопление химиоэмболизирующей смеси в опухоли. Эта пациентка получила 1 курс химиоэмболизации адриамицином (70 мг) по поводу метастазов рака молочной железы в печень.

У 4 больных с интенсивным накоплением химиоэмболизирующей смеси отмечен частичный эффект ( $16\% \pm 7,5$ ). Химиоэмболизирующая смесь накапливалась слабо у 2 больных ( $5,56\% \pm 3,8$ ) с частичным эффектом от химиоэмболизации.

Минимальный эффект зарегистрирован у 5 больных ( $20,0\% \pm 8,1$ ), у которых химиоэмболизирующая смесь накапливалась в ткани опухоли интенсивно; у 4 больных с минимальным эффектом отмечено слабое накопление химиоэмболизирующей смеси в опухоли.

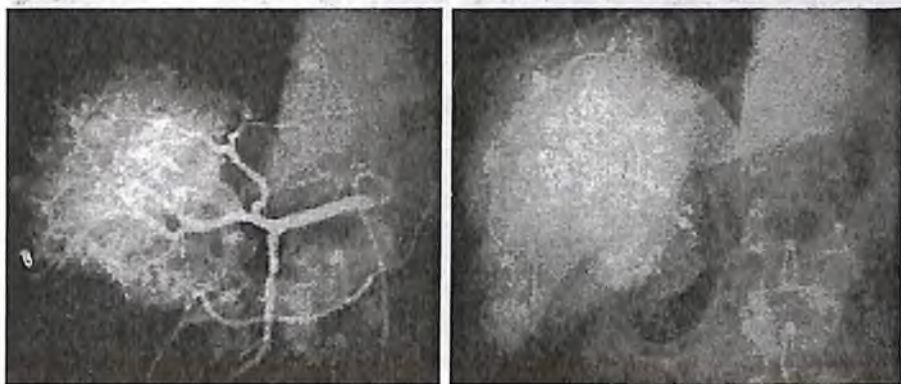
Стабилизации процесса удалось добиться в 26 случаях, причем у 13 больных отмечалось интенсивное накопление химиоэмболизирующей смеси в опухолевой ткани, а у 13 накопление было слабым.

В случаях прогрессирования заболевания химиоэмболизирующая смесь накапливалась интенсивно у 2 больных ( $8\% \pm 5,5$ ); слабое накопление химиоэмболизирующей смеси в опухоли было у 17 больных ( $47\% \pm 8,3$ ;  $3,1 p < 0,05$ ).

Наилучшие результаты среди пациентов с первичными злокачественными новообразованиями печени были достигнуты у больных с высоковаккуляризованными вариантами гепатоцеллюлярного рака.

**Больной Т., 46 лет, и/б № 957167**

*Диагноз: гепатоцеллюлярный рак.*



а

б

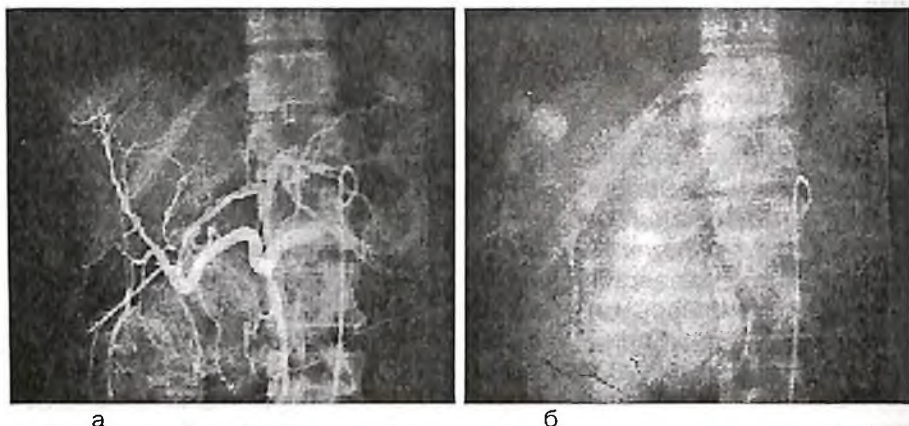
*Рис. 16. Артериография печени больного Т. Артериальная фаза. а — множественные богато васкуляризованные опухолевые узлы, занимающие большую часть правой доли печени; б — обзорный снимок после химиоэмболизации. Интенсивное неравномерное накопление химиоэмболизирующей смеси в опухолевых узлах.*

Как отмечалось выше, первичный карциноид печени, как правило, является опухолью с богатым кровоснабжением. Наши исследования показали высокий процент частичных и минимальных эффектов от химиоэмболизации у больных с карциноидом печени.

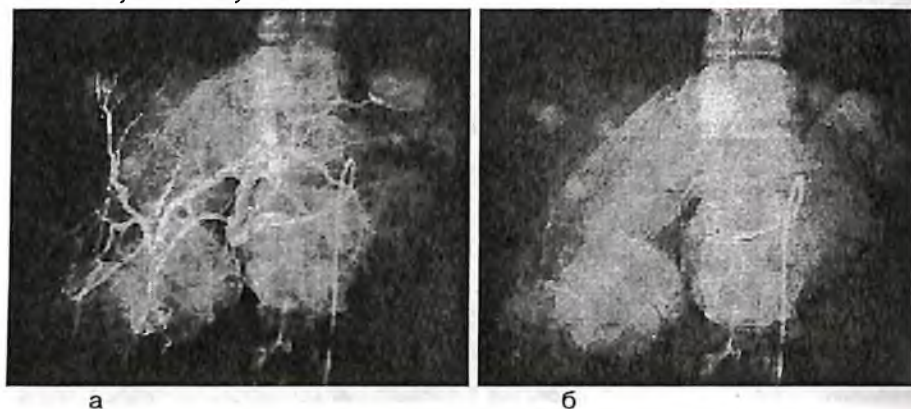
**Больная А., 46 лет, и/б № 94/9809**

*Диагноз:* первичный гормонально неактивный карциноид печени.

Наблюдалась в ОНЦ РАМН им. Блохина с 1994 г. В период с 09.94



*Рис. 17.* Селективная артериография печени больной А.  
а — артериальная фаза. Множественные богато васкуляризированные опухолевые узлы в обеих долях печени;  
б — капиллярная фаза. Интенсивное, относительно гомогенное контрастирование опухолевых узлов.



*Рис. 18.* Та же больная. Состояние после нескольких курсов внутриаартериальной химиоэмболизации печени.  
а — артериальная фаза. Снижение уровня васкуляризации крупных опухолевых узлов;  
б — капиллярная фаза. Уменьшение размеров и снижение интенсивности контрастирования отдельных опухолевых узлов. Положительный лечебный эффект.

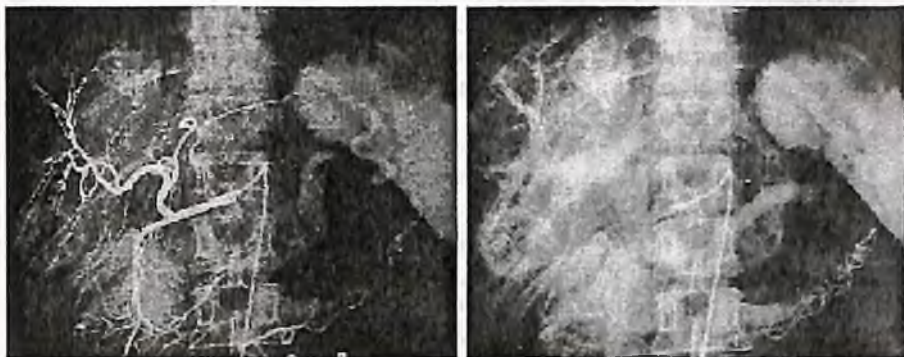
по 11.97 больной проведено 13 химиоэмболизаций опухолевых сосудов печени с различными препаратами. 5 раз был использован адриамин или фарморубин, ковалентный комплекс доксорубин-эстрон применялся 8 раз (4 раза совместно с АФП сыворотки человека). Процесс находился в состоянии стабилизации до декабря 1997 года. В декабре 1997 г — прогрессирующее заболевание.

У больных с метастатическим поражением печени наиболее эффективной химиоэмболизацией оказались у пациенток с метастазами рака молочной железы.

Крайне низкую эффективность лечения мы наблюдали в группе пациентов с метастазами рака желудка и метастазами колоректального рака в печень. Как правило, метастазы этих злокачественных опухолей являются гиповаскулярными, плохо накапливающими химиоэмболизирующую смесь. Однако ниже мы приводим иллюстрацию успешного лечения метастазов в печень аденокарциномы толстой кишки.

#### **Больная Ш., 43 года, и/б № 96/5062**

У больной метастазы рака толстой кишки в печень в 1995 г — правосторонняя гемиколэктомия. В январе 1996 года обнаружено метастатическое поражение печени. По данным ангиографического исследования в печени — 2 солитарных узла в правой доле. В январе 1996 г выполнена химиоэмболизация: суперселективно в правую печеночную артерию введено доксорубин-эстрон — 70 мг; АФП — 3 мг. В марте 1996 года — при повторной ангиографии отмечено уменьшение размеров опухолевых очагов, снижение степени их васкуляризации. Выполнена химиоэмболизация опухолевых сосудов печени. Введено 100 мг комплекса доксорубин-эстрон, 3 мг АФП.



а

б

*Рис. 19. Селективная ангиография печени больной Ш.*

а — артериальная фаза. В проекции V и VII сегментов правой доли печени определяются умеренно васкуляризованные метастазы рака сигмовидной кишки; б — капиллярная фаза. Отчетливое неомогенное контрастирование опухолевых очагов.



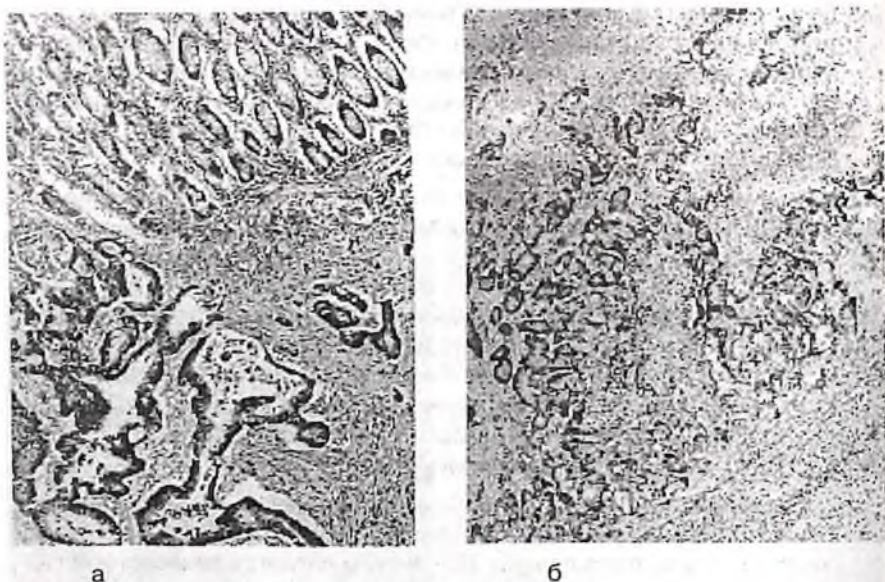


Рис. 20.

а — на фоне нормального кишечного эпителия видны разрастания умеренно дифференцированной аденокарциномы;

б — метастазы умеренно дифференцированной аденокарциномы толстой кишки в печень. Обширные очаги некроза опухоли после химиоэмболизации.

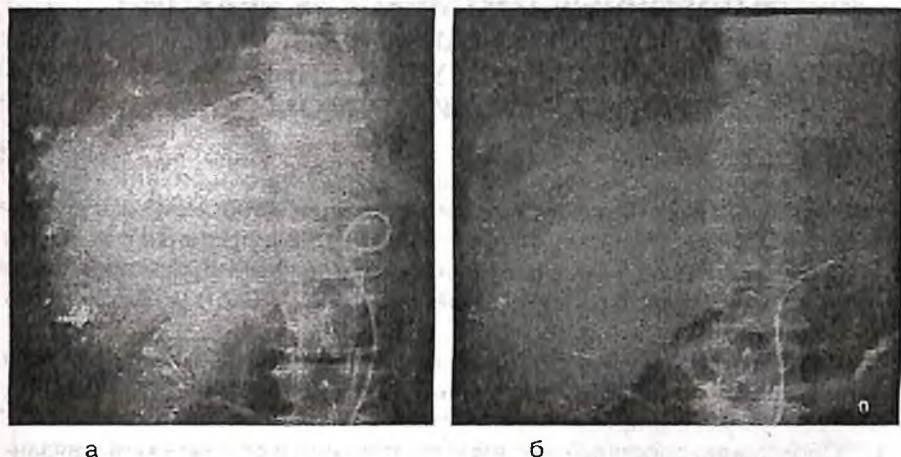
Учитывая тот факт, что у больной выявлены 2 солитарных очага в правой доле печени, а также наличие положительного эффекта от химиоэмболизации, 17.04.96 произведена правосторонняя гемигепатэктомия. Гистологическое исследование № 359/96. При гистологическом исследовании операционного материала в ткани печени обнаружены участки аденокарциномы с обширными очагами некрозов. До февраля 1998 г новых проявлений заболевания не было. В конце февраля 1998 г — прогрессирование заболевания.

На основании проведенных исследований можно заключить, что ангиография позволяет разработать критерии для проведения более успешной химиоэмболизации. Показано, что степень васкуляризации опухоли в значительной мере является определяющим фактором для прогноза эффективности химиоэмболизации. Так при гипер- и умеренно васкуляризированных опухолях чаще наблюдался как полный, так и частичный эффект. Особенно показательна в этом отношении стабилизация опухолевого процесса. Она была достигнута у 50% больных с гипervasкуляризированными опухолями, в то время как при гиповаскуляризированных опухолях стабилизация отмечена лишь у 3 больных. Согласно полученным нами данным можно считать, что интенсивное накопление химиоэмболизирующей смеси в опухолевой

ткани обуславливает высокую эффективность химиоэмболизации у больных с первичными и метастатическими новообразованиями печени. Вместе с тем, этот фактор можно использовать как прогностический критерий у таких больных.

**Больной Я., 57 лет, и/б № 95/14864**

*Диагноз: карциноид печени.*



*Рис. 21.*

а — химиоэмболизация печени. На обзорном снимке после суперселективного введения химиоэмболизационной смеси отмечается ее интенсивное неравномерное накопление в опухолевых узлах;  
б — обзорный снимок через 2 месяца после химиоэмболизации. Определяются остатки химиоэмболизационной смеси в отдельных опухолевых узлах.

**Больной С., 56 лет, и/б № 96/1165**

*Диагноз: метастазы рака сигмовидной кишки в печень.*



*Рис. 22.* Компьютерная томография печени спустя трое суток после химиоэмболизации. Неравномерное накопление химиоэмболизационной смеси в паренхиме печени. Интенсивное контрастирование по контуру метастазов.



## **ОСЛОЖНЕНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕГИОНАРНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПЕЧЕНИ**

В доступной нам литературе мы не нашли классификации осложнений, связанных с процедурой длительной регионарной химиотерапии и химиоэмболизации у больных раком печени. В связи с этим, мы предлагаем собственную классификацию осложнений, основанную на опыте лечения более двухсот пациентов первичным и метастатическим раком печени.

Классификация побочных токсических реакций и осложнений у больных первичным и метастатическим раком печени, получавших длительную регионарную химиотерапию и химиоэмболизацию:

1. Собственно побочные токсические реакции и осложнения, связанные с введением цитостатиков.
2. Осложнения, связанные с постановкой и извлечением катетера для инфузий и химиоэмболизаций.
3. Осложнения, связанные с введением в печень цитостатиков.
4. Изменения в системе печеночной артерии в процессе длительной регионарной химиотерапии и химиоэмболизации.

### **Собственно побочные токсические реакции и осложнения длительной регионарной химиотерапии**

В табл. 47 представлены побочные реакции при проведении монохимиотерапии у больных раком печени.

Из представленной таблицы видно, что число курсов регионарной монохимиотерапии было 162. Частота гематологической токсичности была 21,3; 21,0; 16,6% соответственно для фторурацила, митоксантрона и адриамицина. Общая частота лейко-тромбопений и анемий у исследуемой группы больных — 19,7%. Общая частота лейкопений была 10,4% (на 17 из 162 курсов), из 17 курсов монохимиотерапии, при которой зарегистрирована лейкопения, на 13 — лейкопения I ст. (76,4%) и только на 4 курсах лечения — лейкопения II степени (23,5%).

Таблица 47

**Режимы монохимиотерапии у больных первичным  
и метастатическим раком печени и оценка побочных  
токсических реакций**

Токсичность	Режимы химиотерапии		
	Фторурацил 89 курсов	Митоксантрон 19 курсов	Адриамицин 54 курса
<b>Гематологическая</b>			
<i>Лейкопении</i>			
I степень	9 (10,1%)	2 (10,5%)	2 (3,7%)
II степень	2 (2,2%)	0	2 (3,7%)
<i>Тромбоцитопении</i>			
I степень	3 (3,3%)	2 (10,5%)	1 (1,85%)
II степень	2 (2,2%)	0	2 (3,7%)
<i>Анемии</i>			
I степень	3 (3,3%)	0	2 (3,7%)
<b>Всего:</b>	<b>19 (21,3%)</b>	<b>4 (21,0%)</b>	<b>9 (16,6%)</b>
<b>Гастроинтестинальная</b>			
<i>Тошнота, рвота</i>			
I степень	10 (11,2%)	1 (5,2%)	9 (16,6%)
II степень	9 (10,1%)	2 (10,5%)	4 (7,4%)
III степень	5 (5,6%)	0	0
<i>Диарея 1–2 степени</i>	1 (1,1%)	0	0
<i>Стоматит 1–2 степени</i>	2 (2,2%)	0	0
<i>Боли в животе</i>			
I степень	18 (20,2%)	3 (15,7%)	15 (27,7%)
II степень	15 (16,8%)	0	0
<b>Всего:</b>	<b>60 (67,4%)</b>	<b>6 (31,5%)</b>	<b>28 (52%)</b>
<i>Повышение температуры</i>			
I степень	25 (28%)	0	4 (7,4%)
II степень	8 (9,0%)	0	0
<i>Аллергический дерматит</i>	3 (3,3%)	0	0
<i>Цистит</i>	0	0	2 (3,7%)
<i>Нефротоксичность</i>	1 (1,1%)	0	0
<i>Кардиальная токсичность</i>	1 (1,1%)	0	0
<i>Флебит</i>	1 (1,1%)	0	0
<i>Алоpecia I степени</i>	1	0	4 (7,4%)
<b>Всего курсов:</b>	<b>162</b>	<b>19</b>	<b>54</b>

**Частота тромбозов** при применении фторурацила, митоксантрона и адриамицина — 5,6; 10,5; 5,5% соответственно. Общая частота тромбозов для всех групп больных, получавших монохимиоте-

рапию, — 6,1% (10 из 162 курсов). Из 10 курсов, на которых зарегистрирована тромбоцитопения на 6 (60%) она была I степени, на 4 курсах (40,0%) II степени выраженности.

Таким образом, **гематологическая токсичность** у больных первичными злокачественными опухолями и метастатическим раком была низкой при использовании митоксантрона, фторурацила и адриамицина, что говорит о незначительных системных реакциях при регионарном внутривенном методе использования высоких доз противоопухолевых лекарств.

**Частота желудочно-кишечной токсичности** (тошнота, рвота, диарея, стоматит, боли в животе) при монокимиотерапии составила 60; 31,5 и 52% для фторурацила, митоксантрона и адриамицина соответственно. Общая частота желудочно-кишечной токсичности составила 58%, наиболее частыми симптомами были тошнота и рвота различной степени выраженности — на 40 курсах из 94 (42,5%) и боли в животе на 51 курсе (54,2%), обращает на себя внимание, что диарею мы зарегистрировали у одного больного (1,1%) и стоматит у 2 (2,1%).

**Повышение температуры** отмечено на 47 курсах (29,0%). Другие побочные эффекты имели место у единичных больных (см. табл. 47).

В табл. 48 представлены сведения о побочных токсических реакциях имевших место при использовании режимов полихимиотерапии.

Из данных, представленных в табл. 48 следует, что оценены 197 курсов полихимиотерапии.

**Гематологическая токсичность** при комбинированной фторурацил-цис-платин (ФП), фторурацил-адриамицин (ФА) и фторурацил-цис-платин-адриамицин (ФАП) химиотерапии.

Таким образом, согласно нашим данным гематологическая токсичность не усиливается, если совместно с фторурацилом и адриамицином применять и цис-платин.

**Лейкопении I—II степени** зарегистрированы нами на 26 курсах лечения, что составляет 13,1% от всех проведенных курсов. Лишь в одном случае имела место лейкопения III степени (0,5%); тромбоцитопения I—II степени составила 2,5%, анемия I—II степени отмечена на 8 курсах химиотерапии (4,0%). Как следует из этих данных, гематологическая токсичность была очень низкой.

**Гастроинтестинальная токсичность** была более выраженной: так, закономерно регистрировалась рвота у больных, получавших цисплатин, на 138 из 148 курсов лечения (93,2%), т.е. так же часто, как и у больных, получающих этот препарат системно. Боли в животе, которые, как правило, сопровождают тяжелую рвоту, имели место на 41,3% курсов химиотерапии по схеме ФАП.

**Частота побочных токсических реакций у больных первичным и метастатическим раком печени, получавших различные режимы полихимиотерапии**

Токсичность	Режимы химиотерапии		
	Фторурацил+ +цис-платин (ФП) 3 курса	Фторурацил+ +адриамицин (ФА) 49 курсов	Фторурацил+ +адриамицин+ +цис-платин (ФАР) 145 курсов
<b>Гематологическая</b>			
<i>Лейкопении</i>			
I степень	0	8 (16,3%)	13 (8,9%)
II степень	0	0	5 (3,4%)
III степень	0	0	1 (0,6%)
<i>Тромбоцитопении</i>			
I степень	0	0	3 (2,0)
II степень	0	0	2 (1,3%)
<i>Анемии</i>			
I степень	0	2 (4,0%)	2 (1,3%)
II степень	0	0	4 (2,7%)
<b>Всего:</b>	0	10 (20,4%)	30 (20,6%)
<b>Гастроинтестинальная</b>			
<i>Тошнота, рвота</i>			
I степень	1 (33,3%)	12 (24,4%)	18 (12,4%)
II степень	1 (33,3%)	2 (4,0%)	56 (38,6%)
III степень	0	0	62 (42,7%)
<i>Диарея II степень</i>	0	0	1 (0,6%)
<i>Стоматит I степень</i>	0	0	1 (0,6%)
<i>Боли в животе</i>			
I степень	0	15 (30,6%)	44 (30,3%)
II степень	0	0	16 (11,0%)
<b>Всего:</b>	2 (66,6%)	29 (59,2%)	—
<i>Повышение температуры</i>			
I степень	0	11 (22,4%)	29 (20%)
II степень	0	2 (4,0%)	23 (15,9%)
<i>Алопеция</i>	0	0	3 (2,0%)
<i>Нефротоксичность</i>	0	0	3 (2%)
<i>Кардиальная токсичность</i>	0	0	1 (0,6%)
<b>Всего курсов: 197</b>	3	49	145



**Общая частота повышения температуры** у больных, получавших полихимиотерапию, 33%, причем, чаще также у больных, получивших комбинацию ФАП (52 из 65) случаев — 80%.

Другие побочные токсические реакции отмечены у единичных больных (см. табл. 48).

Касаясь данных литературы, следует отметить, что при длительной регионарной химиотерапии фторурацилом по 1,0 г/м<sup>2</sup> в еженедельном режиме у больных метастатическим раком печени отмечено угнетение кроветворения у 19—21% по данным Y. Arai (1991), температурная реакция имела место у 62,5%, боли в животе на фоне инфузии отмечены у 50%.

W. Massey (1971) применял фторурацил длительно — диарея, тошнота, рвота и лейкопения были у 20,5% больных, стоматит — у 12,8%.

На значительное усиление гематологической токсичности при применении 5-ФУДР и лейковорина указывает Bertuccelli M. (1995) по сравнению с введением одного 5-ФУДР. Частота побочных токсических реакций значительно чаще у пациентов, получавших БЦНУ, митомицин и 5-ФУДР по сравнению с больными, лечившимися одним 5-ФУДР (Selter K., 1991).

Лечение, включающее в себя фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup>, лейковорин 20 мг/м<sup>2</sup>, адриамицин 70 мг/м<sup>2</sup> в первый день (261 курс лечения) индуцировало нейтропению III—IV ст. с лихорадкой в 41,5% курсов, стоматит — в 31,0%, диарею — в 25% случаев (Mahjoubi R., 1994), гематологическая токсичность была лимитирующей.

Гематологическая токсичность по данным Patt Y. (1989) при применении 120-часовой внутриартериальной инфузии 5-ФУДР 100 мг/м<sup>2</sup> и 2-часовой инфузии ММС была: лейкопения I; II и III ст. на 8,3; 16,0 и 10% курсов, тромбоцитопения — 33,0; 25,0 и 40,0% соответственно, продолжительностью 2—27 дней.

Следует отметить, что при изменении режима введения цис-платина, а также при включении в схему химиотерапии лейковорина, токсичность комбинации возрастает. Соответственно данным Musca F. (1993) при использовании режима цис-платина по 25 мг/м<sup>2</sup> 4 дня, фторурацила 1,9 мг/м<sup>2</sup> с лейковорином 120 мг/м<sup>2</sup> в день (59 циклов) — стоматит III ст. имел место на 44% курсов, лейкопения — на 31%, диарея II ст. — на 25% курсов, III ст. на 6% курсов химиотерапии.

Алоpecia редко наблюдается при регионарном введении лекарств — 1 стадия алопеции — до 10% по данным Bertuccelli M. (1995), по нашим сведениям — 4,3%, дерматит — редкое осложнение — 5% по данным того же автора, у исследуемой группы больных — 1,8%.

### **Осложнения, связанные с постановкой и извлечением катетера**

Из 220 больных, которые получали химиотерапию методом длительных инфузий или химиоэмболизацию опухолевых сосудов пече-



ни, 162 получали длительные инфузии и 58 пациентов — химиоэмболизацию. 162 больных в общей сложности получили 359 курсов химиотерапии, 3 больным установлено 2 катетера в связи с анатомическими особенностями сосудистой системы печени, следовательно, общее число катетеризаций бедренной артерии было 362. Кроме того, 58 больных получали химиотерапию методом химиоэмболизации (86 курсов). Общее число катетеризаций составило 448.

В таблице 49 представлены данные по осложнениям, связанным с постановкой и извлечением катетера у больных первичным и метастатическим раком печени, получавших либо длительную регионарную внутрипеченочную химиотерапию, либо химиоэмболизацию печени.

Таблица 49

**Осложнения, связанные с постановкой и извлечением катетера у больных раком печени**

Вид осложнения	Абсолютное число осложнений	В % к общему числу катетеризации
1. Гематома в месте пункции бедренной артерии	18	4,1
2. Кровоточивость из ложа стояния катетера	11	2,5
3. Инфекционные осложнения	1	0,2
4. Тромбоз катетера	4	0,9
5. Реакция на введение рентгеноконтрастного вещества	14	3,2
6. Частичный тромбоз артерий нижних конечностей	2	0,5
7. Острый тромбоз печеночной артерии	1	0,2
8. Дислокация катетера	7	2,0
9. Отрыв фрагмента катетера	1	0,2
10. Спазм сосудов нижних конечностей	4	0,9
Итого:	63	14,0%

**Гематомы** в месте пункции бедренной артерии размерами от 2,5 до 4,5 см и кровоизлияниями в подкожную клетчатку бедра встретились на 18 курсах, что составляет 4,0%. Для профилактики образования гематом в месте пункции мы рекомендуем тщательное, в течение 10—15 минут, прижатие бедренной артерии и лед на место пункции в течении 2—3 часов после извлечения катетера.

**Кровоточивость из ложа стояния катетера** отмечена на 10 курсах химиотерапии (2,5%).

**Инфекционные осложнения** наблюдались на одном курсе химиотерапии митоксантроном у одного пациента. Рожистое воспаление кожи отмечено нами на 13 сутки после окончания инфузии, одновременно у больного развились явления флебита левого бедра (пункция слева) с повышением температуры тела и ознобом. На фоне приема антикоагулянтов, антибиотиков пенициллинового ряда, сульфаниламидов, в течение 2 недель все явления, связанные с рожистым воспалением кожи и флебитом, купированы.

**Тромбоз катетера** отмечен в 0,9% случаев (4 больных), что, видимо, связано с нарушением свертывающей и противосвертывающей системы крови у больных с обширным опухолевым поражением печени. У 3 больных тромбы удалось «размыть» раствором гепарина — 5000 ЕД на 30 мл физиологического раствора NaCl, у одного выполнена повторная пункция бедренной артерии с противоположной стороны.

**Реакция на введение рентгеноконтрастного вещества** у 14 больных (3,2%). Причем у 10 больных на введение верографина и у 4 при применении триомбраста. Следует отметить, что мы не наблюдали реакций при применении омнипака. Состояние больных характеризовалось наступлением озноба, головокружением, тошнотой и рвотой. У 2 отмечено повышение артериального давления (один страдал артериальной гипертонией) до 195/105 мм рт. ст.

Через 3—5 часов после процедуры ангиографии, как правило, отмечается повышение температуры тела до 38,5 °С. В течение дальнейшего наблюдения за пациентами у 3 из них отмечен аллергический дерматит, проявляющийся в основном кожным зудом и гиперемией кожи (2 больных) и петехиальной сыпью (1 больная), проводилось десенсибилирующее лечение: местно — гормональные мази, супрастин, димедрол, тавегил внутрь. Реакция на контрастное вещество у 2 больных явилось причиной отмены лечения.

**Частичный тромбоз** в одном случае подколенной, у другой больной артерий голени (0,5%) наблюдался после 2 курсов химиотерапии у 2 больных. Осложнения не требовали оперативного вмешательства и в дальнейшем на фоне консервативной терапии проявлялись невыраженными симптомами «перемежающей хромоты».

**Острый тромбоз печеночной артерии** (0,7%) мы наблюдали у больной на вторые сутки инфузии фторурацила, клинически это проявилось болями в правом подреберье, чувством «распирания» области правого подреберья. Из особенностей, в данном случае, мы отмечали резкое увеличение размеров левой доли печени (первичный рак) и сдавление увеличенной долей общей печеночной артерии, сама артерия была исходно деформирована, возможно было прорастание опухоли в нее. На фоне инфузии возник тромбоз артерии и сброс крови в желудочно-12-перстную артерию, что в дальнейшем вылилось в картину острого эрозивного гастрита.

**Дислокация катетера** (2,0%) наблюдалась на 7 курсах химиотерапии, на 5 курсах дистальный конец катетера мигрировал в аорту при катетеризации чревного ствола (короткий чревный ствол), у 2 дистальный конец катетера оказался в чревном стволе после катетеризации общей печеночной артерии. Клинически это проявлялось усилением болей в эпигастральной области.

**Отрыв фрагмента катетера** мы наблюдали у одной больной (0,2%). Во время удаления катетера из собственно-печеночной артерии, которое выполняется под рентгенотелевизионным контролем, мы наблюдали отрыв дистального конца на протяжении 2,5 см и флотацию его в области чревного ствола. Специально изготовленным инструментом с «цапками» после повторной катетеризации чревного ствола удалось низвести оторвавшийся фрагмент катетера до места пункции бедренной артерии, а затем удалить его оперативным путем.

**Спазм сосудов нижней конечности** во время удаления катетера мы наблюдали у 4 больных (0,9%), клинически это проявлялось резкими кратковременными (10—15 секунд) болями по ходу бедренной артерии. Во избежании длительных спазмов артерий и профилактики тромбозомболических осложнений, во время удаления катетера следует добиваться того, чтобы из места пункции показалась струя крови и только после этого следует остановить кровотечение из места пункции бедренной артерии, так как дистальный конец катетера, длительное время находящийся в артерии, «обрастает» эндотелием.

Общее число осложнений, связанных с постановкой катетера и инфузий цитостатиков в печеночную артерию, составляет 11,8—28,8% по данным Sigurdson E.R. (1991), Curley S.A. (1993).

Oberfield R.A. (1983) делит все осложнения на две большие группы:

1. Большие (значительные) осложнения, куда автор относит тромбоз артерий, который составляет 18,8—20,0%, стеноз общей печеночной артерии — 2,1%, псевдоаневризму — 4,2%, отлом катетера в артерии — 2,1%.
2. Минимальные осложнения: дислокация катетера (43,8%), инфекция в месте стояния катетера (4,2%), кровотечения из ложа стояния (6,3%) и некоторые другие.

До 19% тяжелых осложнений описывает в своей работе Makela J.T. (1993), и до 17% летальных исходов, связанных с проведением регионарной химиотерапии (Stuart K., 1993).

Острый артериальный тромбоз артерии, в которой находится катетер для инфузий цитостатиков отмечен в 4,6% (Sigurdson E.R., 1991).

Дислокация катетера по литературным данным составляет 7,8—24,0% (Massey W., 1971, Barone R., 1982, Ansfield F., 1971).

Такое редкое осложнение как отрыв дистальной части катетера Ansfield F., 1971, наблюдал у 5% больных.

Абсцесс печени, как осложнение, регистрируется у 5,8% по данным Thomas C. (1993), Martinelli D. (1993), морфологические исследова-



дования печени, выполненные у этих больных Inoue H. (1992, 1993), показали обедненный кровоток, вследствие чего развивается ишемическая деструкция и некроз внутривенных желчных протоков. Чаще печеночные абсцессы развиваются у больных, ранее получавших регионарную химиотерапию.

По данным Reed и соавт. (1981) из 109 больных, получивших адекватное лечение по поводу рака печени, осложнения, связанные с постановкой катетера, отмечены у 37 (34%), у 15 (13,7%) имел место тромбоз катетера и печеночной артерии в среднем через шесть месяцев после начала лечения, у 5 больных (4,6%) диагностирован абсцесс брюшной полости, эрозия печеночной артерии у 1 пациента (0,9%), 4 больных умерло от кровотечения, связанного с распадом опухолевых узлов, от кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода.

### **Осложнения, связанные с введением в систему печеночной артерии цитостатиков**

В таблице 50 представлены осложнения, связанные с введением в печеночную артерию цитостатиков при длительной инфузии и химиоэмболизации.

Таблица 50

#### **Осложнения, связанные с инфузией цитостатиков**

Вид осложнений	Абсолютное число осложнений	В % к общему числу введений цитостатиков (427)*
Острый эрозивный гастрит	3	0,7
Острая язва желудка	1	0,2
Острая язва 12-перстной кишки	1	0,2
Острый холецистит	2	0,5
Острый панкреатит	5	1,2
Цирроз печени	2	0,5
Склерозирующий холангит	1	0,2
Токсический гепатит	2	0,5
Всего:	17	4,0%

**Примечание:**\* за исключением 3 больных, у которых было установлено для инфузий 2 катетера.

Из представленных в таблице 50 сведений следует, что общее число осложнений, связанных с введением в печеночную артерию цитостатиков составляет 4%.

**Острое поражение слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки** наблюдалось у 5 больных на пяти курсах регионарной химиотерапии, у 3 — острый эрозивный гастрит. Язва желудка — у одного,

язва луковицы 12-перстной кишки — у одного больного, что составляет 1,2%. Острые эрозии желудка развились на 2—3 сутки инфузии фторурацила у 2 больных и у одного при инфузии адриамицина на вторые сутки. Поражения слизистой оболочки преимущественно антрального отдела желудка, клинически характеризовалась болями в эпигастральной области и подтверждены данными гастроскопического исследования. В 2 случаях катетеры для инфузий были установлены в общей печеночной артерии, в одном случае — в чревном стволе, у 2 больных лечение прекращено и явления гастрита купировались на 5 сутки после окончания инфузии, что подтверждено данными эзофагогастроскопии. Язва желудка на фоне инфузии фторурацила и адриамицина, язва луковицы 12-перстной кишки на фоне химиотерапии по схеме ФАП диагностированы на 4 и 5 сутки после инфузии препаратов. Течение неосложненное, выполненная в сроки после 4,5 недель эзофагогастродуоденоскопия показала умеренные рубцовые изменения на слизистой желудка и 12-перстной кишки.

**Острый холецистит** (0,5%) мы диагностировали у 2 больных, клиническими проявлениями были боли в правом подреберье с иррадиацией в правое надплечье, лечение не прекращалось (фторурацил), явления холецистита купированы консервативными методами через 5—7 дней после окончания инфузии.

**Острый панкреатит** (1,2%) — развился у 5 больных. У 2 больных после регионарной химиотерапии с адриамицином по схемам ФА ФАП и у 3 больных, получивших химиоэмболизацию с адриамицином. Клиническая картина складывалась из болей в эпигастральной области, тошноты, рвоты, у 2 больных боли иррадиировали в оба надплечья и носили опоясывающий характер, у 2 отмечено повышение амилазы сыворотки крови. Двое больных получили химиоэмболизацию с адриамицином и трое регионарную химиотерапию с фторурацилом адриамицином и один по схеме ФАП. У одной пациентки клиническая картина развилась на первые сутки, у 4 остальных на 4—5 день после окончания инфузий.

**Диагноз цирроза печени** у 2 больных (0,5%) диагностирован на основании данных ангиографического исследования после 4 и 5 курсов регионарной внутripеченочной химиотерапии по схеме ФАП. Безусловно это является противопоказанием к дальнейшему проведению лечения.

**Склерозирующий холангит** (0,2%) диагностирован у одного больного на фоне инфузии фторурацила. У больного была быстро нарастающая желтуха с повышением уровня прямого билирубина и умеренное повышение аминотрансфераз — аланиновой и аспарагиновой.

**Токсический гепатит** (0,5%) развился у 2 больных, получавших длительную инфузию фторурацилом (1 больной), адриамицином (1 больной). Диагноз установлен на основании резкого, более чем в 2,5 раза, повышения АЛТ и АСТ по сравнению с исходной активностью при от-



сутствии признаков прогрессирования заболевания по данным КТ и УЗТ и данных, свидетельствующих об инфекционном поражении печени.

Как видно, осложнения, связанные с введением цитостатиков в печень, где концентрация их может быть очень высока, многочисленны.

Частота язв желудка составила 5,4% (Patt Y., 1980), 4,6% (Reed, 1981).

Комбинация ФАМ в 8,9% индуцирует язвы желудка и острый гастрит, которые исчезают после соответствующего лечения и прекращения противоопухолевого лечения (Y. Koynagi).

**Острые повреждения слизистой желудка** не встречаются у больных, которым катетеры устанавливаются во время лапаротомии. И, наоборот, в случаях когда катетеры устанавливаются путем чрезкожной пункции — ветви правой желудочной или 12-перстной артерии не могут быть заблокированы, вследствие чего цитостатики в высоких концентрациях могут достигать области привратника и луковицы 12-перстной кишки, в результате этого развивается острый гастрит и язвы. Факт заброса химиопрепаратов был подтвержден эндоскопически, поэтому при чрезкожной катетеризации необходимо предпринимать технические шаги для предотвращения попадания лекарств в правую желудочную и ветви дуоденальной артерии.

**Острый холецистит**, который купировался при использовании консервативного метода лечения развился в 1,8% случаев (Y. Koynagi, 1994). На развитие острого панкреатита, некроза желчного пузыря указывает в 5,8% случаев Thomas I. (1993).

Склерозирующий холангит, который возникает у больных, получающих фторпиримидины внутриартериально, регистрируется в 4—56% случаев и может явиться причиной смерти независимо от лечения основного заболевания (Simoni G., 1988).

Чаще билиарный склероз возникает у больных, получавших полихимиотерапию, что подтверждается данными Seiter K. — при использовании ФУДР, митомицина С и БЦНУ это тяжелое осложнение зарегистрировано у 28% больных, по сравнению с 3% больных, которые получали один ФУДР.

Билиарный склероз может развиваться и при химиоэмболизации печени при использовании фармарубицина, цис-платина, ММС в 0,4% случаев (Relinger N., 1995) или желатиновой губки (Isomoto I., 1992) — в 3,8%.

Из данных литературы следует, что частота развития токсического гепатита варьируется от 7 до 58%, что, видимо, связано с разными подходами к оценке тех биохимических нарушений, которые регистрируются у больных, получавших ДРХ и химиоэмболизацию по поводу рака печени (Safi F., 1987).

Частота развития токсического (химического) гепатита, по нашим данным, составляет 0,5%. Остановимся на критериях диагностики токсического гепатита у больных, получавших длительную регионарную химиотерапию и химиоэмболизацию. Это прежде всего быстрое увеличение активности (в более чем 3,5—6,0 раз) по сравнению с исходными уровнями, как внутриклеточных (АЛТ, АСТ) так и мембрано-

связанных (ЩФ, гамма-ГТ) ферментов на фоне проведения длительной регионарной химиотерапии или химиоэмболизации. Причем эти ферменты не приходят к исходному уровню к моменту начала очередного курса лечения.

В литературе имеются указания на то, что печеночная токсичность, которая оценивалась на основании повышения уровня билирубина, подъем активности АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы отмечена на 5, 32, 58% курсов соответственно Bertuscelli M. (1995), в 6,6% случаев Misuwa K. (1993).

Наши данные свидетельствуют о том, что исходное повышение уровней активности АЛТ наблюдалось у 31 больного (61,7%), АСТ — у 145 (68,3%), ЛДГ — у 92 (43,3%), ЩФ — у 154 (72,6%), гамма-ГТ — у 149 (70,2%) больных.

При химиоэмболизации печени уровни АЛТ, АСТ, ЩФ, гамма-ГТ повышались у 100% больных, при регионарной химиотерапии (369) повышение уровня активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) регистрировалось на 321 курсе (86,9%), ЩФ и гамма-ГТ — на 342 курсах лечения (92,6%), общего билирубина — на 50 курсах ДРХ (14%). Как правило, к очередному курсу лечения уровни печеночных ферментов приходят к исходным.

Полагаем, что истинная печеночная токсичность — токсический гепатит, повреждение гепатоцитов — ситуация, которая требует прекращения лечения. Транзитное повышение печеночных проб на фоне регионарной химиотерапии не препятствует проведению лечения и может быть обусловлено цитолизом, некрозом опухолевых клеток.

## Облитерация печеночной артерии

Облитерация печеночной артерии (о.п.а.) — осложнение регионарной химиотерапии — является следствием местного токсического воздействия на стенку сосуда цитостатиков. Частота развития этого осложнения у различных групп пациентов, получавших регионарную химиотерапию, представлена в табл. 51.

Таблица 51

### Частота развития облитерации печеночной артерии у больных, получавших регионарную химиотерапию

Группы больных	Число б-ных	Число б-ных с облитер. печен. артерии	В % к числу б-ных в группе	Р степень достоверности
1. Метастазы рака молочной железы	53	10	18,8%	1,2,3<0,05
2. Метастазы рака прямой и ободочной кишок	50	5	10,0%	2,3,1<0,05

Группы больных	Число б-ных	Число б-ных с облитер. печен. артерии	В % к числу б-ных в группе	Р степень достоверности
3. Первичные злокачественные опухоли печени	43	2	4,6%	3,2,1<0,05
4. Метастазы рака желудка, поджелудочной железы	16	0	0%	—
Всего:	162	17	10,4%	—

Из представленных в таблице 51 сведений следует, что наиболее часто облитерация печеночной артерии наблюдалась в группе больных метастазами рака молочной железы в печень — 18,8%, затем в группе пациентов, получавших регионарную химиотерапию по поводу метастазов в печень колоректального рака, — 10%, и наконец, у больных первичными злокачественными новообразованиями печени — 4,6%. Общая частота регистрации облитерации печеночной артерии — 10,4%.

Мы проанализировали истории болезни больных с облитерацией печеночной артерии в зависимости от того, проводилась ли ранее системная химиотерапия у этих больных, а также в зависимости от сроков возникновения и числа курсов регионарной химиотерапии у этой группы больных.

10 из 17 больных с облитерацией печеночной артерии ранее получали системную химиотерапию, что составляет 58,8%. Кроме того, после первого курса регионарной внутripеченочной химиотерапии изменения в печеночной артерии возникли у 5 из 17 больных, что составляет менее трети (29,4%), у большинства — 12 больных о.п.а. диагностирована после 2 и более курсов регионарной химиотерапии (70%).

Сроки возникновения этого осложнения также были различными: через 1—1,5 месяца после инфузии они имели место у 4 (23,5%), у 13 больных они регистрировались (76,4%) в более позднее время — через 3—10 месяцев.

Анализ частоты возникновения о.п.а. в зависимости от использованных схем химиотерапии представлен в табл. 52.

**Частота возникновения облитерации печеночной артерии  
в зависимости от использованных схем химиотерапии**

Схема химиотерапии	Число курсов	Абсолют. число больных с о.п.а.	В % к	
			числу курсов	общ.числу больных с о.п.а.
Адриамицин	35	1	2,8	5,8
Адриамицин + фторурацил	37	2	5,6	11,7
Адриамицин + фторурацил + цис-платин	50	14	28,0	82,3
Всего:	122	17		

Как следует из представленных в таблице 53 сведений, при применении адриамицина о.п.а. выявлена у одной больной, которая страдала раком молочной железы с метастазами в печень и получила 6 курсов регионарной химиотерапии, при суммарной дозе 660 мг (480 мг/м<sup>2</sup>), при применении митоксантрона — ни у одной больной, адриамицин и фторурацил вызвали изменение в печеночной артерии у 2, что составляет 11,7% от всех больных, достоверно чаще облитерация печеночной артерии выявлялась у больных ( $P < 0,05$ ), получавших трехкомпонентную комбинацию с фторурацилом, адриамицином и цис-платином.

Итак, у 17 наших больных — 10,4% больных, получавших длительную регионарную химиотерапию, развились изменения в печеночной артерии, которые препятствовали дальнейшему проведению лечения — облитерация печеночной артерии. То, что в развитии этих изменений определенную роль играет предшествующая системная химиотерапия наглядно иллюстрирует ситуация с больными раком молочной железы. Так из 10 пациентов в этой группе, 8 (80%) получали системную химиотерапию с включением фторурацила, метотрексата, циклофосфана как адьювантное лечение, возможно, что системное введение цитостатиков повышает чувствительность, «сенсibiliзирует» внутреннюю оболочку сосудов или имеет прямое токсическое действие. В дальнейшем же местно-раздражающее, а также известное токсическое действие непосредственно на стенку сосуда завершает патологический процесс, оканчивающийся запустеванием сосуда, в который проводится инфузия лекарственных веществ.

Наши данные свидетельствуют о том, что облитерация печеночной артерии имеет свои временные интервалы, так через 1—1,5 ме-



сяца она развилась у 4 больных (23,5%), причем двое больных из этой группы за 1 месяц до начала регионарной, закончили системную химиотерапию, которую они получили по поводу прогрессирующих метастазов в печени, т.е., видимо, интенсивность лечения имеет определенное значение.

Касаясь использованных нами схем регионарной химиотерапии, применение которых вызвало изменения в печеночной артерии, можно лишь констатировать, что с увеличением числа препаратов, входящих в схему лечения, увеличивается частота возникновения о.п.а. Во всех схемах присутствовал адриамицин, местное действие которого хорошо известно химиотерапевтам.

Безусловно облитерация печеночной артерии препятствует дальнейшему проведению химиотерапии. Так, лишь у 2 больных при частичной облитерации собственно-печеночной артерии нам удалась катетеризация специальными проводниками. В то же время необходимо отметить, что облитерация печеночной артерии практически является аналогом перевязки печеночной артерии — паллиативной процедуры, широко ранее используемой за рубежом при лечении больных первичным и метастатическим раком печени (Michels N., 1960).

В качестве профилактических мероприятий можно рекомендовать уменьшение концентрации цитостатиков и более длительные инфузии. Окклюзия печеночной артерии — результат либо раздражения стенки артерии катетером, либо воспаления интимы артерии вследствие инфузии химиопрепаратов, либо того и другого.

### **Практические рекомендации по наблюдению за больными, получающими длительную регионарную внутривенную химиотерапию**

1. Весь период инфузий больной находится на постельном режиме с фиксированной к кровати конечностью на стороне катетеризации.
2. Режим питания обычный для данного пациента — стол 5.
3. Рентгенологический контроль положения катетера в ангиографическом кабинете через 24—48 часов, по показаниям чаще (боли в животе, неукротимая рвота) и по окончании инфузии.
4. Контроль пульсации на магистральных артериях нижней конечности со стороны катетеризации. При появлении болей, чувства онемения, похолодания конечности и изменения цвета кожных покровов, что свидетельствует либо о длительном спазме или тромбозе артерии, немедленно принять экстренные меры по восстановлению кровотока, которые могут носить как консервативный, так и оперативный (тромбозектомия) характер.



5. При резком появлении или усилении болей в эпигастральной области или области правого подреберья инфузию лекарств следует прекратить. Выполнить контроль положения катетера. Сделать больному эзофагогастродуоденоскопию для исключения острых эрозий и язв.
6. Контрольные исследования показателей крови (лейкоциты, нейтрофилы, тромбоциты, эритроциты, гемоглобин) следует проводить не реже одного раза в 2 суток инфузии. При снижении числа нейтрофилов и тромбоцитов на 20% от исходных. Лечение прекращают до восстановления показателей крови.
7. Контрольные биохимические исследования крови следует проводить не реже 1 раза в 3 дня (АЛТ, АСТ, ЩФ, гамма-ГТ), после окончания инфузии не реже одного раза в 10 дней.
  - а) При возникновении желтухи и резком повышении билирубина при умеренном, по сравнению с исходными, показателями повышение АЛТ, АСТ немедленно выполнить больному чрезкожную холангиографию и эндоскопическую ретроградную холангио-панкреографию — стеноз желчных протоков указывает на развитие склерозирующего холангита (билиарный склероз), что является следствием внутривенного введения цитостатиков. Лечение следует прекратить.
  - б) Повышение уровня активности АСТ, АЛТ, ЛДГ, гамма-ГТ, ЩФ в 2,5 и более раза по сравнению с исходными при отсутствии признаков прогрессирования процесса по данным КТ, УЗТ, ангиографии указывает на возникновение токсического (химического) гепатита. Лечение следует прекратить.
8. Перед каждым последующим курсом регионарной внутривенной химиотерапии следует, кроме УЗТ и КТ печени, выполнять ангиографическое исследование печени как для оценки эффекта лечения, так и выявления осложнений: псевдоаневризму артерий, полная и частичная окклюзия, развитие коллатералей, нарастающий цирроз печени.
9. При извлечении катетера для инфузий химиопрепаратов следует строго придерживаться следующего правила-положения (для профилактики тромботических осложнений) — прижатие бедренной артерии возможно лишь тогда, когда из ложа удаленного катетера появится сильная струя крови.

**Осложнения и побочные реакции при химиоэмболизации** опухолевых сосудов печени имеют некоторые характерные особенности по сравнению с таковыми при длительной регионарной химиотерапии. Так, в результате введения химиоэмболизирующей смеси в артериальное русло печени у 100% больных развивается так называемый постэмболизационный синдром (ПЭС).

Ниже мы приводим собственную классификацию ПЭС, по которой спектр побочных эффектов при артериальной химиоэмболизации опухолевых сосудов печени подразделяется на 3 степени выраженности (Е.М. Рошин, 1996).

Таблица 53

**Клинические признаки постэмболизационного синдрома и их градация по степени выраженности**

Признак	I степень	II степень	III степень
Боли в животе	Умеренные, незначительные 2—72 часа	Сильные, снижающиеся наркотическими средствами	Очень сильные, требующие назначения многократного наркотического средства
Тошнота и рвота	Тошнота, рвота 1—2-кратная	Непрерывная рвота 5—12 ч	Непрерывная рвота более 12 ч
Повышение температуры (°C)	37,2—38,0 10—72 часа	38,1—39,0 120 ч	39,1 и более, любой продолж.

Чаще болевой симптом возникает непосредственно во время или сразу после введения химиоэмболизирующей смеси. Нам представляется, что степень выраженности болевого симптома зависит от степени селективности введения химиоэмболизирующей смеси. Так при суперселективной химиоэмболизации с адриамицином (43 из 72 случаев — 60%) выявлялась лишь I степень выраженности болей в животе.

Степень выраженности тошноты и рвоты при ПЭС различна: от тошноты и однократной рвоты (I степень) до непрерывной рвоты в течение более 12 часов (III степень). Непрерывная рвота в течение 5—12 часов относится ко II степени выраженности. Как правило, у всех больных через 7—8 часов после процедуры химиоэмболизации повышается температура тела. Повышение температуры до 37,2—38,0 °C в течение 10—72 часов принято считать I степенью выраженности реакции. II степень повышения температуры тела до 38,1—39,0 °C в течение 73—120 часов и III степень выраженности — это 39,1 °C и более в течение любого промежутка времени. По всей вероятности, повышение температуры связано с всасыванием продуктов распада опухоли в сосудистое русло.

В табл. 54 представлены режимы лечения, частота и тяжесть проявлений постэмболизационного синдрома у 78 больных, получавших химиоэмболизацию.

**Режимы лечения, частота и тяжесть проявлений  
постэмболизационного синдрома у больных,  
получавших химиоэмболизацию**

Режим лечения	Число больных	Число эмболи- заций	Постэмболизационный синдром		
			I ст.	II ст.	III ст.
Адриамицин, фарморубицин	39	72	30	36	6
			41,6%	50%	8,3%
Доксорубицин- эстрон	19	37	25	12	0
			67,5%	32,4%	
Доксорубицин- эстрон и АФП	20	47	39	8	0
			83%	17%	
Всего:	78	156	94	56	6
			60,3	35,8	3,8

Из представленной таблицы видно, что у большинства больных (60,3%) мы наблюдали I степень выраженности ПЭС, независимо от вводимого препарата. ПЭС III степени не отмечался при использовании как доксорубицина-эстрола, так и доксорубицин-эстрола-АФП, что скорее всего связано с наличием в составе как двойного, так и тройного комплекса стероидного гормона эстрола. Судя по представленным данным, введение доксорубицин-эстрола и АФП переносится больными лучше, чем введение доксорубицин-эстрола или адриа-мицина и фарморубицина: I степень выраженности ПЭС 83; 68; 42% соответственно.

Касаясь собственно побочных токсических реакций, следует отметить, что при химиоэмболизации они значительно менее выражены, чем при длительных регионарных инфузиях цитостатиков. Гематологической токсичности мы не наблюдали ни у одного пациента, диарея I степени наблюдалась у одного (2,5%), стоматит — у 2 (5%) на 12 сутки после введения адриамина. Алопеция развилась у 28,2% больных на 25—35 сутки после процедуры химиоэмболизации с адриамицином или фарморубицином. При применении доксорубицин-эстрола и доксорубицин-эстрола и АФП единственной реакцией на химиоэмболизацию был ПЭС.

Осложнения, связанные с постановкой и извлечением катетера, описаны выше. Тяжелых осложнений в наблюдаемой нами группе больных отмечено не было.

## **Практические рекомендации по наблюдению за больными, которым проводится процедура химиоэмболизации опухолевых сосудов печени**

1. Подготовка больного к процедуре химиоэмболизации не отличается от таковой при обычном ангиографическом исследовании. За полчаса до химиоэмболизации вводятся антигистаминные препараты в сочетании с морфином, омнопоном или промедолом в стандартных дозах.
2. Введение химиоэмболизирующей смеси осуществляется за 8—10 приемов по 4—5 мл эмболизирующей смеси в минуту.
3. Во время проведения химиоэмболизации осуществляется контроль артериального давления, частоты пульса.
4. Введение химиоэмболизирующей смеси следует прекратить в случае появления резких болей в животе, не купирующихся наркотическими препаратами, при ощущении жжения в эпигастральной области, при резком снижении АД, нарушении сердечного ритма.
5. После проведения химиоэмболизации больной должен находиться под наблюдением врача-хирурга.
6. При появлении болей в животе, тошноты, рвоты, повышения температуры, требующих коррекции (чаще при II и III степени выраженности постэмболизационного синдрома), должно назначаться адекватное обезболивание. Капельное внутривенное введение гормональных средств, изотонического раствора глюкозы с инсулином, витаминами, кокарбоксилазы, глюкозо-новокаиновой смеси, реополиглюкина. Другими словами должны проводиться дезинтоксикационные мероприятия и адекватное обезболивание. Показаны также внутривенные инфузии гепатопротекторов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель Е.М., Двойрин В.В., Трапезников Н.Н. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России и некоторых других стран СНГ в 1992 г., с. 18—19.
2. Альперович Б.И. Резекции печени при опухолях. *Вопр. Онкол.* 1986 т XXXП, 1,98—102.
3. Ассекритова И.В., Абелев Г.И., Краевский Н.А. и другие. К вопросу иммунохимической диагностики первичного рака печени. — *Вестник АМН*, 1967, 5, с.75—81.
4. Афанасьева К.А., Рогозин Ю.В., Татаринов Ю.С. Иммунохимическое определение АФП в динамике развития цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака — *Вестник АМН СССР*, 1975, 6, с. 71—74.
5. Бабинов Б.Н. — Клиническая оценка иммунохимической реакции на альфа-фетопротеин (эмбриоспецифический альфа-глобулин) в диагностике первичного рака печени. Автореферат диссерт. канд., М. 1971, с. 2—25.
6. Блохин Н.Н., Клименков А.А, Итин А.Б. — Первичный рак печени по материалам Онкологического Центра АМН СССР. *Вестник АМН СССР* 1978 № 5, с. 3—9.
7. Бычков В.Г. Частота злокачественных опухолей в условиях г. Ханты-Мансийска. *Вопросы онкологии*, 1977, N 7, с. 58—61.
8. Вишневский В.А., Мухаммад Н.М., Назаренко Н.А. Чувствительность УЗИ в диагностике метастазов в печень. *Материалы 1-го съезда онкологов стран СНГ*, 1996 с. 73—74.
9. Вишневский В.А., Назаренко Н.А., Сивков В.В., Панова Н.В. Результаты резекций печени при первичном раке. *Материалы 1-го съезда онкологов стран СНГ, Москва* 1996 г., ч. 1, с. 332.
10. Гладкий А.В. 1995 г. Модифицированная ХЭ опухолевых поражений печени. *Материалы международного симпозиума по сердечно-сосудистой и интервенционной радиологии*, 1995 г, Москва, 12—13 октября, с. 113.
11. Гранов А.М., Гранов Д.А., Таразов П.Г. Лечение злокачественных опухолей печени. 1-й съезд онкологов стран СНГ. Москва 3—6 декабря 1996 г. *Материалы съезда* ч.1, 331.



12. Гранов А.М., Борисов А.Е. Эндоваскулярная хирургия печени. М-Л.: Медицина, 1986, с. 225.
13. Дударев В.С., Фрадкин С.З., Новохрост В.И., Акинфеев В.В. Химиоэмболизация печеночной артерии в комплексном лечении злокачественных опухолей печени. Материалы международного симпозиума по сердечно-сосудистой и интервенционной радиологии, Москва, 1995, 12—13 октября, с. 112.
14. Журавлев В.А. Большие и предельно большие резекции печени. Изд. Саратовского университета, 1986.
15. Земсков В.С., Радзиховский А.П., Панченко С.Н. Хирургия печени. Киев, 1985.
16. Израелашвили М.Ш., Комов Д.В. Опухоли печени, М-Л, Медицина 1990 с. 42.
17. Клименков А.А., Комов Д.В., Рошин Р. М. Лечение первичных опухолей печени. Вopr. Онкол., 1984, 30, №—1, 59—65.
18. Комов Д.В., Рошин Е.М., Мамедов Ф.Ф., Комаров И.Г. Метастатическое поражение печени при раке желудка, ободочной и прямой кишок. Клиническая медицина, 7, 1983, с. 77—80.
19. Комов Д.В., Паршикова С.М., Шабанов М.А. Клинико-морфологическая характеристика первичных опухолей печени. Сов.Мед., 1984, 4, 25—29.
20. Комов Д.В. Первичные и метастатические опухоли печени. Дисс. Докт. Мед.наук М., 1985.
21. Коцуг Г.Д. Первичный рак печени. Кишинев, 1976.
22. Кучинский Г.А., Виршке Э.Р., Долгушин Б.И., Комов Д.В. Некоторые вопросы лучевой диагностики и химиоэмболизации злокачественных новообразований печени. Материалы международного симпозиума по сердечно-сосудистой и интервенционной радиологии. Москва, 1995, с. 112—113.
23. Лапиш К., Шафф Ж.. Морфологическая диагностика заболеваний печени. Ред. Серов В.В., Лапиш К.М. «М». 1989/ 231—248, 336.
24. Мамедов Ф.Ф. Модификация токсического и противоопухолевого действия 5-фторурацила дисс.канд.мед. наук, М—1996.
25. Манзюк Л.В. Роль лейковорина в современной химиотерапии некоторых солидных опухолей. Дисс.докт.мед.наук, М.—1996.
26. Панахов Давуд Магомед Оглы. Факторы прогноза при первичных злокачественных опухолях печени. Диссерт. Докт., Москва, 1997, с.239.238.

27. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г., Панахов Д.М., Туманян А.О. Отдаленные результаты лечения первичного рака печени. Материалы 1-го съезда онкологов стран СНГ. Москва 1996, ч. 1, 341.
28. Рощин Е.М. Разработка и оценка новых лекарственных комбинаций. Автореф. Дисс. канд. мед. наук. М., 1983.
29. Рощин Е.М. — Возможности регионарной химиотерапии в лечении злокачественных опухолей печени. Диссерт. доктор., 1996, с. 103—120 219—223 254—266.
30. Татаринов Ю.С. Обнаружение эмбрионспецифического альфа-глобулина в сыворотке крови больного первичным раком печени. Вопросы мед. химии, 1964 г., т. 10., вып. 1., с. 90—92.
31. Шайн А.А. Первичный рак печени в Тюменской области. Автореферат диссерт. докт., М., 1978, с. 32.
32. Шапкин В.С. (1970). Опухоли, непаразитарные кисты и специфические гранулемы печени. Владивосток: Дальневосточн. книжное издательство, 1970, 198 с.
33. Шапкин В.С. Выбор метода и способы резекции печени. Хир., 1986, 2, 3—8.
34. Abad A., et al. UFT plus oral folinic acid as therapy for metastatic colorectal cancer in older patients. *Oncology* 1997, v 11, № 9, p. 53—57.
35. Abrams H. The response of neoplastic renal vessels to epinephrine *Radio-logy* 82; p. 217, 1964.
36. Alen S.H.. Purification of AFP from human cord serum with demonstration of it's antiestrogenic actively, *BBA*. 1993, 1202, 135—142. 1.
37. Alexandre J., Bleuzen., Bonnetere J., et al. Factors predicting for efficacy and safety of docetaxel in a compassionate use cohort of 825 heavily pretreated advanced breast cancer patients. *J-Clin-Oncol*. 2000 Feb; 18 (3): 562—73.
38. Ansfield F.J., Ramirez G., Skiff a J.L. et al. 1 intrahepatic arterial infusion with 5-fluorouracil. *Cancer* 28: 1147—1151, 1971.
39. Ansfield F.J., Ramirez G.: The clinical results of 5-fluorouracil intrahepatic arterial infusion in 528 patients with metastatic cancer to the liver, in *Ariel III* (ed): *Progress in Clinical Cancer*, jvol 7. New York, Grune and Stratton, Inc, PP 201—206, 1978. 1.
40. Aoyama M., Hirose H., Yamada T. Et al. A multivariate regression analysis of prognostic factors HCC. «Ган-но ринсе, *Jap. J. Cancer Clin.*», 1983, 29, №—7, 787—790.
41. Apelquist P. Primary carcinoma of the liver: clinical course and therapeutic results. *J. Surg. Onccol*. 1982, 21, №2, 87—93.

42. Arai Y., Preliminary results of a phase II study of 5-FU. ADM. MMC (FAM) confined hepatic infusion in patients with non-resectable metastatic liver cancer. *Spn. J. Cancer Chemother.* 14(7): 2327—2333, 1987.
43. Arai Y., Liver cancer. Current arterial infusion chemotherapy metastatic liver cancer and its future prospects (In book: *Arteri-linfusion chemotherapy* T.Taguchi: H. Nakamura *Jpn. Coucer. Chemother.* 3. Jnc, 1988. P. 344— 353.
44. Arai Y., Sone Y., Tohyama N. et al.. A phase II study of 5 hours hepatic arterial infusion of high dose 5 FU in weekly schedule for liver metastases from colorectal cancer. *ASCO I louston* May 1991, abs № 434, P. 142.
45. Arbuck S., et al. Overview of clinical trials using 5- fluorouracil and leucovorin for the treatment of colorectal cancer. *Cancer* 1989, v 63. p. 1036—44.
46. Aronsen K.F., Hellecant C., Holmberg J. Controlled bloc king of hepatic artery with enzymatically degradable microspheres combined with oncolytic drug-*Eur. Surg. Res* 1:99, 1979.
47. Atiq O.T., Kemeny N., Niedzwiecki D., Botel J.. Treatment of unresectable primery liver cancer with intrahepatic fluorodeoxyuridine and mitomycin C through an implantable pump. *Cancer* 1992 Feb. 15, VOL: 69(4), 920—4, ISSN: 0008—543X.
48. Baden H., Resection of primary liver cancer. *Ann chir. Et gynecol.* 1986, 75, suppl. № 200, 56—57.
49. Bajetta E., et al. A pilot safely study of capecitabine, a new oral fluoropyrimidine, in patients with advanced neoplastic disease. *Tumori* 1996, v 82, p. 540—2.
50. Becouam Y., Rougier P. Clinical efficacy of Oxallplatin monotherapy: phase II trial in advanced colorectal cancer. *Semin. Oncol.* 1998, v 25 (suppi 5). p. 23—31.
51. Bengmark S, Hafstorm L., Jeppson B., Sundquist K. Primary carcinoma of the liver: improvement in.sight? *World J. Surg.* 1982, 6, 54—58.
52. Beretta G., et al. Should we consider the weekly therapy with fluorouracil plus racemic folinic acid a standard treatment for advanced metastatic carcinoma of digestive tract in elderly patients? *Prok Am Soc Clin Olicol.* 1997, v 16, p. 920.
53. Bergstrand C., Crar B. Paper elektroforetic study of human fetal serum protein with demonstration of a new protein fraction — *Scand. J. CCIU invest.* № 9, p 273—281, 1957.
54. Berman M.M., Libbey N.P., Foster J.H. HCC poligonal cell type with fibrosus stroma; an atypical wariant with a faworable prognosis. *Cancer* 1980, 46, p. 448—455.

55. Bern M., Me Dermott W., Cady B. et al.. Intraarterial hepatic infusion and intravenous adriamycin for treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 42: 399—405, 1978.
56. Bertuccelli M., Cainpoccia S., Falcone A et al.. Intrahepatic Chemo-therapy with floxuridine (FVDR) L-Leucovorin (LV), Desainetazone 1(D) in Continuous infusion and Bolus mytomicin C (MMC) in hepatic metastases from colorectal cancer: A phase II study. *Ann of Oncol.*, 19 Cong. of the E.S.M.O. Nov 1994, abs № 269. P. 54.
57. Biddle W. and Sarcione E.J. Cytoplasmic AFP receptors in MCF-7 human breast cancer cells and primary breast cancer tissue from postmenopausal women, CRC Press, *II Biological activities of AFP*, 1989, 129—137.
58. Bielberg H. Oxahplatin: a new reality in colorectal cancer. *Br. J.Cancer* 1998, v 77 (suppi 4), p. 1—3.
59. Bismuth H., et al. Reduction of nonresectable liver metastasis from colorectal cancer after Oxaliplatin chemotherapy. *Semin. Oncol*, 1998, v 25 (suppi 5), p. 40—46.
60. Blackledge G., et al. New developments in cancer treatment with the novel thymidylale synthase inhibitor raltitrexed. *Br J Cancer* 1998, v 77 (suppi 2) p. 29—37.
61. Blumgard M. Concepts of liver resection for primary and secondary tumors. <Ther. Strateg. Primary and Metastatic liver cancer.> Berlin e. A., 1986, 185—190.
62. Bobbio-Pallavicini E., et al. Folinic acid does improve 5-fluororacil activity in vitro: results of a phase III study comparing 5-fluorouracil to 5-fluorouracil and folinic acid in advanced colon cancer patients. *Chemother* 1993, v 5, p. 52—55.
63. Boku N., Ohtsu A., Shimada Y., Shirao H., Seki S., Saito H., et al. Phase II study of combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999 Jan; 17 (I): 319—23.
64. Bower M., Newlanus E.S., HabOTN, 1996 *Clin. Oncol-R-Coll-Radiol*.
65. Brohee D. 5-fluorouracil and folinic acid in the treatment of advanced colorectal cancer: An updated meta-analysis. *Med Sci Res* 1994. v 22, p. 383—4.
66. Bruix J. Diagnostico temporano del carcinoma hepatocellulare: implecacione terapeuticas *Med. clin.* 1993, 100, №6, 228—233.
67. Buckley J.D., Sather H., Ruccione K. Et al. FA case- control study of risk factors of hepatoblastoma. *Cancer* 1989, 64, №5, 1169—1177.
68. Bugat R., et al. CPT-11 in the treatment of colorectal cancer: safety profile. 5 CONGR. of Anticancer Chemotherapy, Paris, 1995, p. 778.

69. Buroker T., et al. Randomized comparison of two schedules fluoro-uracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994, v 12, p. 14—20.
70. Buzzi F.J., Valenti L., Delrio S. et al — percutaneous ethanol injection (PEI) as salvage Treatment for patients (pts) with liver metastases (LMO from colo-rectal (c-r) Carcinomoma)-ann of *Oncol.*, 19 Cong of the E.S.M.O. Nov. 1994 abs № 282, p. 57.
71. Cady U., Oberfield R. Regional infusion chemotherapy of hepatic metastases from carcinoma of the colon. *Am J. Surg* 127: 220—227, 1974.
72. Chen H., Gross J. Intra-arterial infusion of anticancer drugs: theoretical aspects of drug deelivery and review responses. *Cancer Treat. Rep.* 64: 31—40, 1980.
73. Chen M., Hwang T., Jeng L. Et al. Hepatocellular carcinoma in old and young patients. Sydney, 2—31 au., 1990, Abstr. 2, Abington, 1990, 300.
74. Chiesa R., Donato F., Tagger A, Favert M., et al. Ethiology of hepatocellular carcinoma in Italian patients with and without cirrosis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 2000 Feb; 9 (2): 213—6.
75. Chlebowski R., Tong M., Weisman J. Et al. HCC — diagnostic and prognostic features in North American patients. *Cancer* 1984, 53, №12, 2701—2707.
76. Chok J., Ensmiger W.D., Shield J.J., et al- Selective tissue ablation by therapeutic pharmacology in HL Abrams (ed): *Angiography Boston*, Little Brown Company, 1983, p. 2175—2189.
77. Clarke S., et al. Phase I trial of ZD1694, a new folate-based thymidylate synthetase inhibitor, in patients with solid tumors, *J. Clin Oncol* 1996, v 14, p. 1495—1403.
78. Song W., Zhonghua Z. Клинико-морфологические особенности малого гепатоцеллюлярного рака. *Clin. J. Oncol.*, 1993, 15, №5 372—374.
79. Curely S.A., Chase J.L., Roh M.S., Hohn D.C. Technical condide-rations and complications associated with the placement of 180 implantable hepatic arterial infusion devices. *Surgery*; 114 (5): 928—35, 1993.
80. Dagradi A. Tumori maligni del Fegato: trattamento chimrgico negli adulti. <Feseto> 1986, 23, №1, 103—113.
81. Dahl E.P., Fredland P.E., Tyien U., et al -Transient hepatic diarteria-lization tilaved by regional inra-arterial 5 Fluouorouracil infusion as treatment for liver tumor, 77— *Ann Surg* 193:82—88, 1981.
82. Dakhil S., Ensminger W., Cho K., et al -- Improved regional selectivity of hepatic arteria with degradable microspheres—*Cancer* 50:63 635, 1982.
83. Dal Monte P., Ginliani P. Il carcinoma primitivo. *Chir. Gastroenterol.* 1989, 23, №3,358—367.



84. Danenberg K., et al. Thymidylate synthetase and phosphorylase indications of survival for colorectal cancer. *Proc Am Soc Oncol* 1997, v 16, p. 914./5/.
85. Daniels L., Daniels A., Morris M.. Hepatic artery embolisazion with angiostat collagen alone or with c plus cisplatin, mitomycin and doxorubicin. Phase 1/II evaluazion in 525 patients. ASCO, Houston, May, 1991, abs 509, P. 161.
86. De Gramont A., et al. A prospectively randomized trial, comparing 5 FU with a low-dose folinic acid and 5 FU bolus, plus continuous infusion wigh high-dose folinic acid for advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995, v14, p.194.
87. De Gramont A., et al. Randomized trial comraring monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthy high-dose leucovorin and fluouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer *J. Clin Oncol* 1997, v 15 № 2, p. 808—815.
88. De Oliveira S., Roldon-Molina F., Santos T. Et al, Diagnostico do carcinoma hepatocellular realizado atraves da pesquisa de marcadores serologicos tumorasis. *Arg. Gastroenterol.*, 1990, 27, №2, 84—94.
89. Denoix P. Treatment of malignant breast cancer tumors — springer Verlag — Berlin — New-York —1970, p. 76—78.
90. Deutsch H.F.. Chemistry and biology of a-fetoprotein. *Adv Cane Res* 1991; 56: 253—312.
91. Devis H., Ramirez G. and Ansficid F.. Adenocarcinomas of stomach, pancreas, liver and biliary tracts. Survival of 328 patients treated with fluoropyri— midine therapy. *Cancer* 33: 193—202, 1974.
92. Doci R., Bignami P., Bozetti F. Et al. Intrahepatic chemotherapy for unresectable HCC. *Cancer* 1988, 61, №9, 1983—1987.
93. Doppman J. Obliteration of spinal cord arteriovenous molformation by percutaneous embolization — *Lancet* 1:477, 1968.
94. Doroshow J., et al. Prospective randomized comparison of fluourouracil versus fluorouracil and high dose continuous infusion leucovorin calcium for the treatment of advanced measurable colorectal cancer in patients previously unexposed to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1990, v. 8, p. 4912—501.
95. Doyon D.L.. Embolization arterielle hepatiche dans les tummoeurs malignes du fore. *Ann. Radiol.* 17:593—603, 1974.
96. Dudich I.V., Dudich E.A- *Anticancer Res.*, in press, 1995.
97. Dura J., Linhartova F. Fibrolamellare variante des hepatocellularen karzinomas. *Zbl. Allg. Hathol. Und pathol. Anat.* 1990, 136 №7—8, 707—711.

98. Dyan S. Carcinome: Le depistage n'est pas cirrose. *J. Int. Med.* 1991, № 213, 22.
99. Eckman V., Ohen D. and Gross P. Intraarterial infusion of anticancer agents: theoretical aspects of drug delivery and review responses — *Cancer Treat Rep* 7—Rep.64:31—40 1980.
100. Ekchard S. Chemotherapy of primary liver cancer *J. Toxicol and Environ. Health*, 1979, 5, 2—3, p. 395—400.
101. Ensminger W.D., Rosowsky A., Raso V. et al. A clinico-pharmacological evaluation of hepatic arterial infusions of 5-fluoro-2-deoxyuridine and 5-fluorouracil. *Cancer Res* 38: 3784—3792, 1978. I.
102. Ensminger W.D., Thompson M., Come S. et al. Hepaticarterial BCNU: A pilot clinico — pharmacologic study in patients with liver tumors. *Cancer Treat Rep.* 62:1509—1512, 1978.
103. Ensminger W., Dakhil S., Doan K. et al. Clinical pharmacology of dichloromethotrexat in hepatic arterial infusions. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22—271 1981 (abstr—1077).
104. Erlichman C., et al. A phase II trial of Fluorouracil and L-Leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *Am J Clinical Oncology* 1996., v 19, № 1, p. 26—31.
105. Falconi M., Bassi C., Bonora A., Sartori N., Procacci N. Et al. Role of chemoembolization in synchronous liver metastases from pancreas endocrine tumours *Dig.Surg.* 1999; 16(1); 32—8.
106. Falk H. (1982) Liver. In: Schottenfield, D., E. Fraumeni, J. (eds) *Cancer Epidemiology and Prevention* — Philadelphia: WBSaimders Company, pp. 668—684.
107. Falkson G., Macintyre J., Moertel Ch. Et al. Primary liver cancer. An Fasten Cooperative Oncology Group Trial. *Cancer* 1984, 54, №7, 970—978.
108. Falkson G., Chaan A., Schutt A. Et al. Prognostic factors for survival in HCC. *Cancer Res.* 1988, 48 №24, p. 7314—7317.
109. Findley M., et al. A randomized phase II study of Xeloda (capecitabine) in patients with advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc din Oncol* 1997, v 16, p. 798.
110. Franco D., Capussoti L., Smadja C. Et al. Resection of HCC. Results of 72 european patients with cirrosis. *Gastroenterology* 1990, 98, №3, 734—739.
111. Frascini G., Esparza L., Booser D.J. et al.. Frontline arterial infusion chemotherapy for hepatic metastases in breast cancer patients (meeting abstract) 18<sup>th</sup> international congress of chemotherapy. June 27—July 2, 1993, Stock-holm, Sweden, P.321, 1993.

112. Freschi A., Lamon S., Robiex L. et al. Pharmacokinetics of Epirubicin Given by transcatheter Hepatic Arterial Chemoembolization in Patients with Hepatocarcinoma. *Ann. of Oncol.* 19 Cong. of the E.3.M.O. Nov. 1994, abs 428, p. 85.
113. Fumoleau P. Treatment of patients with lever metastases-Anti cancer-Drug. 1996. *Ang*; 7 supperz: 21—3.
114. Gebbia V., Mauceri G., Testa A., Tirrito M., Varvara F., et al. Treatment of refractory metastatic breast cancer with 5-fluorouracil and levofolinic acid as 48 hours continuous venous infusion. *Anticancer Res.* 1999 May-Jun: 19 (3B): 2289—92.
115. Geez D., Lee M., Brooks V. Primary liver cancer in a referral hospital in Hawai. *J Surg. Oncol.* 1987, 35, №4, 234—239.
116. Grieco A., Marmizoli L., Castellano R. et al. Functional hepatic reserve after arteriol lipiodol carboplatinum therapy in cirrotic patients with hepatoma — *E.J.C. v 29 A Supp 6*, 1993 ECCO-7 abs 561, p. 104.
117. Gururangan S., O.Meara A., Machmahon C. Et al. Primary hepatic tumors in children; 26-year rewiev. *J. Surg. Oncol.* 1992, 43, №3, 173—175.
118. Gyves J.W., Ensminger W.B., Yang P. et al. - Clinical Utility of microspheres to asses and attack hepatic tumor microcirculation *ClinRes* 30, 1982: 418 A, 5982, p. 12—34.
119. Haramaki M. Morphological and biological changes of a hepatocellular carcinoma cell line cultured in a three-dimentional matrix of collagen — *Acta-Pathol. Jpn*, 1993,43, 491—499.
120. Haratake T., None A., Takeda S. Et al. Клинико-морфологическое изучение 72 больных при первичном раке печени. Ганно ринсе, *Jap. J. Cancer Clin* 1988, 34, №6, 773—76.
121. Hartman J., Quetzsch D., Daikeler T., Mayer F., et al. Mitomycin C continuous infusion as a salvage chemotherapy in pretreated gastric cancer. *Anticancer Drugs* 1999 Sep., 10(8): 729—33.
122. Huang U., Wu J., Lui W., Chau J., et al. Prospective case- controlled trial of adjuvant chemotherapy after resection of hepatocellular carcinoma. *World J. Surg.*, 2000 May; 24(5): 551—5.
123. Ihde D.'C., Mattews M.J., Mukuch R. et. al Prognostic factors in patients with HCC receiving systemic chemotherapy. *Am. J. Med.*, 1985, 78, 400—406.
124. Inoue H., Hori A., Satake M. et al.. Liver abscess formation after treatment of liver cancer by arterial injection using adriamycin/mitomycin C oil sus-pension (ADMOS) *Nippon Ihaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 52 (2) — 155—63 1992.

125. Inoue H. et al. - Treatment of hepatocellular carcinoma by intraarterial injection of adriamycin/mitomycin C oil suspensor (ADMOS) alone or combination with cis-diaminodichloro-platinum (CDDP) — *Acta Radiol.*, 1993, 34, 388—391.
126. Inouye A., Whelan T. Primary liver cancer: a review of 205 cases in Hawaii. *Am. J. Surg.* 1979, 138, №1, 53—59.
127. Inoue H., Miyazono N., Hori A. et al.. Hepatocellular carcinoma treated by intraarterial injection of adriamycin (mitomycin C oil suspension alone or combined with cis-diaminodichloro-platinum). *Gan-To-Ka^aku-Rvono* 1993 Jun. VOL: «20(8). P. 1049—53.
128. Irene O., Matthew M., Lai E., et al. Better survival in female patients with HCC. Possible causes from a pathological approach. *Cancer*, 1995, 75, №1, 18—23.
129. Ishii H., Okada S., Nose H. et al.. Survival benefit of percutaneous ethanol as a combination with transcatheter arterial embolization for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. — *Proc. Ann. Meet. Am Soc Clin On-col.* 13. A-564, 1994.
130. Isomoto I., Aikawa H., Mon H. et al.. Intraarterial injection therapy of newly developed cisplatin-phosphatidyl choline-lipiodol suspension for hepatocellular carcinoma. *Radial Med*; 10 (1): 19—25, 1992.
131. Iwai K., Maeda H., Konno T. Use of oily contrast medium for selective drug targeting to tumor: enhanced therapeutic effect and X-Ray image — *Cancer Res* 1984. 44, 2115—2122.
132. Jackman A., et al. Zd1694 («Tomudex»): a new thymidylate synthetase inhibitor with activity in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1995, v 31 A, p. 1277— 82.
133. Jackman A., et al. The new generation of thymidylate synthase inhibitors in clinical study. *Exp Opin Invest Drugs* 1996, v 5, p. 719—36.
134. Jager E. et al. Weekly high-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicentre trial. Study Group of Palliative Treatment of Metastatic colorectal Cancer Study. Protocol 1. *J. Clin Oncol* 1996, v 14, p.2274—9.
135. Jonson P.A., Dunk A.A., Scot S.C. Mitoxantrone as single agents therapy in primary hepatocellular carcinoma — *Proc. 14 Int. Cong. Of Chemoth.* 57, 1985, abs 13—18.
136. Kakizoe S., Kakizoe K., Chemolipiodolization and prostaglandin administration with use of hepatic arterial infusion port for the treatment of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis — *Hepatogastroenterology* 1996. sep-oct, 43 (11): 1377.

137. Kan N., Yamasaki S., Kodama H. et al.. Bone metastasis as a prognostic factor in breast cancer patients with liver metastasis given OK-432-combined adoptive immunotherapy via the hepatic artery. *Biotherapy*; 6(4); 245—50— 1993.
138. Kanematsu, T., Inokuchi, K., Sugimashi, K., Furuta, S and Hasuo, K. Selective effects of lipiodolized antitumor agents —*J. of Surg. Onc* 25: 218—222.
139. Kashala L.O. AFP synthesis in human hepatocellular carcinoma: correlation with hepatitis B surface antigen expression — *An. Invest*, 1992, 10, 513—520.
140. Kawarda Y., Myrumoto R. Cholangiocellular carcinoma of the liver. *Am. Surg.* 1984, 147, №3, 354—359.
141. Kemeny N., Seiter K., Conti J.A. et. al.. Hepatic arterial floxuridine and Levcocorin for unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. New dose schedules and survival update. *Cancer*: 73 (4): 1134—42, 1994.
142. Kew M. Clinical, pathologic and etiologic heterogeneity in hepatocellular carcinoma: evidence from southern Africa — *Hepatology* 1, 1981, 367.
143. Kim S.J., Maeura Y., Ueda N., Saito M., Matsunaga S. A case of hepatic arterial infusion chemotherapy with docetaxel for liver metastases from breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1999 Oct. 26 (12) 1959—62  
Related articles, books, linkOut.
144. Kinami Y., Takashima S., Miyazaki I. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma associated with liver cirrhosis. *World J. Surg.*, 1986, 10, №2, 294—300.
145. Kitada M., Shibata T., Takami M. et al.. Liver metastases from breast cancer: survival and an attempt at catheterization and thermocoagulation therapy combined with selective intra-arterial infusion chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho*; 20 (II): — 1601—4, 1993.
146. Kitamura T., Maruyama T., Iwaki Y. et al.. A case of hepatocellular carcinoma responding to intraarterial infusion of epirubicin and mitomycin C. *Gan To Kagaku Ryoho*: 19(7): 1075—8, 1992.
147. Klopp C.T., Alford C., Bateman J., Winship T.. Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride, 1950 *Ann. Surg.* 132, 811—832.
148. Kohne C., et al. Effective biomodulation by leucovorin of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion: results of a randomized trial in patients with advanced colorectal cancer. *J. Clin Oncol* 1998, v 16, № 2, p.418—26.



149. Konno T. Targeting cancer chemotherapeutic agents by use of lipiodol contrast medium — *Cancer*, 1990, 66, 1857—1903.
150. Konno T. Selective internal arterial embolization of hepatocellular carcinoma — *Eur. J. Cancer* 1992 — vol 28, pp. 403—409.
151. Konno H., Suzuki H., Tadakuma T. et al. Antitumor effect of adriamycin antrapped in liposomes conjugated with AFP monoclonal antibody — *Cancer Res* 47, 4471— 4477.
152. Konno T. Targeted chemotherapy for unresectable primary and metastatic liver cancer.— *Act. Oncol.*, 1994, 33, 133—137.
153. Ku Y., Saiton M., Tominaga M. et. al.. A new method of intra-arterial high dose chemotherapy for unresectable hepatomas using direct hemo-perfusion under hepatic venous isolation (HVI. DVP). *O Nip-pon-Geka-Gakkai-Zasshi* 1991, Sep, VOL: 92(9), P: 1338—41. ISSN.
154. Kuntz H.D. Primares Leberkarzinom oder Lebermetastase? *Munch., Med, Wochenschr.*, 1983, 125, №34, 63—64.
155. Kuper H., Tzonou A., Kaklamani E., Hsien C., et al.. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in causation of hepatocellular carcinoma. *Int. J Cancer*, 2000 Feb. 15; 85 (4): 498—502.
156. Kurihara N., Kubota T., Furukawan T., Watanabe M. et. al. Chemosensitivity testing of primary tumor cells from gastric cancer patients with liver metastasis can identify effective antitumor drugs. *ANTICANCER Res.* 1999 Nov— Dec; 19 (68). 5155—8.
157. Labianca R., et al. Folinic acid + 5-fluorouracil (5FU) versus equidose 5-FU in advanced colorectal cancer. Phase III study of «GISCAD» (Italian group for the Study of Digestive Tract Cancer), *Ann Oncol* 1991, v 2, p. 673—79.
158. Labianca R., et al. High versus low dose levo-leucovorin as a modulator of 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer: a GISCAD phase III study. Italian Group for the study of digestive tract cancer. *Ann Oncol* 1997, v 8, p. 169—174.
159. Laderoute H.F. Immunohistochemical reactivity of AFP 1 and AFP- 2, CRC-Press, IV «Biological activities of AFP», 1989, 270.
160. Lai C., Lam K. Et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma: review of 211 patients in Hong-Kong. *Cancer* 1981, 47, 2746—2754.
161. Lai E.C., Choi T.K., Tong S.W. et al. Treatment of unresectable HCC: results of a randomized controlled trial. *World J; Surg.*, 1986, 10, №3, 502—509.
162. Laufman L., et al. A randomized, double-blind trial of fluorouracil plus placebo, versus fluorouracil plus oral leucovorin in patients with Metastatic colorectal cancer. *J. Clin Oncol* 1993, v II. p. 1888—93.

163. Lee Y., Wong J., Ong J.B. The surgical management of primery carcinoma of liver. *Wid. J. Surg.*, 1982, v.6, №1,66—73.
164. Lempinen M. Evalution of resectability of liver cancer. *An. Chir. Et gynecol.*, 1986, 75, Suppl. №200, 43—45.
165. Levi E., et al. Randomized multicentre trial of oxaliplatin fluorouracil and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 1997, v. 350, p. 681—6.
166. Li G., Li J., Zhang Y., et al. Результат резекции печени у 600 больных первичным раком печени. *Chin J Oncol.*, 1995, 17-, 2, 125—138.
167. Lim R., Bongard F. HCC. *Arch. Surg.*, 1984, v. 119, №6, 639—641.
168. Lindell B.O., Aronsen K.F., Nosslin B. et al. - Studies in pharmacokinetics and tolerance of substances temporarilly retained in liver by strach microspher embohzation. *Ann Surg.*, 95999, 1978.
169. Linder G., Crook J., Cohn I. Primery liver carcinoma. *Cancem* 1974 33, 1625—1629.
170. Line B.R. Medical patential of AFP as tumor imaging agent — CRC Press, IV «Biological activities of AFP», 1989, 139—150.
171. Lino S. Relationship between infection with hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma in Japan. *Antivir. Ther.*, 1998, 3 (Suppi 3): 143—6. (Lino S. Relationship between infection with hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma in Japan. *Antivir. Ther.*, 1998; 3 (Suppi 3): 143—6.
172. Lopez C., Ridaura -Sans C., Albores — Saavedra J. Primery carcinoma of the liver in Mexican adults. *Cancer* 1986, 22 677—684.
173. Lorenz M., et al. Intravenous weekly high-dose infusion of 5-fluorouracil and Folmic acid in pretreated patients with metastatic colorectal cancer. *Oncology* 1997, v 20, № 3, p. 222—5.
174. louvert C. Et al. Oxaliplatin: role in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Revue De Medecine Inteme* 1997, v. 18, p.368—71./5/
175. Machover D., et al. Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinoma with 5-fluorouracil and. high dose folinic acid. *J. Clin Oncol* 1986, v 4, p. 685—696.
176. Maeda Y., Nishida M., Takao T., et al. — A case of multiple liver metastases from breast cancer successfully trated with intra-arterial administration of docetaxel. *Gan To Kagaku Ryoho* 1999 Oct. 26 (12)^ 1951—4 Related articles, bocks, linkOut.
177. MahJoubi R., Rh. Rougier, M. Ychou et al.. Multicentric phase II trial of intrahepatic arterial (IHA) pirarubicin (P) and systemic 5 cellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Gan To Kagaku Ryoho*; 119 (I): 83—8, 1992.

- Iflurouracil (FU) + Leucovorin (LV) for liver metastases (LM) from colorectal cancer (CRC) Ann. of Oncol. 19 Cong. of the E.S.M.O. Nov 1994, p.229.
178. Makela J.T., Kantola R., Kairaluoma M.I.. Superselective intra-arterial chemotherapy with mitomycin C for hepatocellular carcinoma. *Surh Oncol*; 2(2) 99—104, 1993.
  179. Marmiroli L., Ansili-Gelfaro G., Lerieco H. Transcatheter arterial chemoembolization with carboplatin, lipiodol and gelatine sponge in hepatocellular carcinoma — *E.J.C. V 29A, Supple 6*, p. 105, № 507.
  180. Martinelli D.I., Wadler S., Cynainon J. et al.. Utility of embolization or chemoembolization as second line treatment in patients with advanced or recurrent colorectal carcinoma (meeting abstract). *American Radium Society's 75<sup>th</sup> Annual Meeting*. April 24—28, 1993, Aruba, P.26. 1993.
  181. Massay W.H., Fletcher W.S., Judkins M.P., Dennis L.D.. Hepatic Artery infusion for Metastatic malignancy using perentaneosly Pla-sed Catheters, *The A.J.S.2*. 1971 160—164.
  182. Masuda K. Selective antitumor effect of thioetherlinked immunotoxins composed of gelonm and monodona antibody to AFP or its F (ab) 2 fragment, *Tumor BioL.*, 1994, 15, 163—186.
  183. Mavlagit G. Regional biologic therapy: hepatic arterial infusion of recombinant human tumor necrosis factor in patients with colon cancer metastatic to the liver. *Quatr. Cong. inter, la chim. Anti-cancer. П-1993*, Paris abs № 223, P. 113.
  184. Mavroudis D., Malamos N., Alexopoulos A., kourousis C., et. al. Salvage chemotherapy in antracycline-pretreated metastatic breast cancer patients with docetaxel and gemcitabine: a multicenter phase II trial. *Ann. Oncol.* 1999 Feb: 10 (2): 211—5.
  185. Michels N.A. Newer anatomy of liver variant blood supply and collateral circuiation. — *JAMA*, 1960, 172, 125—132.
  186. Misawa K., Une Y., Kainiyaina T. et al. Adjuvant hepatic arterial chemotherapy on hepatocellular carcinoma with adriamycin and carboplatin. *Gan TO Kagaku Ryoho*; 20 (II): 1477—80. 1993.
  187. Moristyn G., Ihde D., Edy J. Et. al. Combination chemotherapy of hepatocellular carcinoma with doxorubicin and streptozocin. *Am. J/ Clin Oncol* 1983 6, 547—550.
  188. Murray-Lyon J. 1996, The effect of Novantron on tumor cell (P542) Data on file. Lederle laboratories. Pearl River, New-York.
  189. Musca F., Esposito R., Toma G.. Hepatic arterial chemotherapy for unresectable liver metastases from gastric cancer (meeting abstract).

- Fourth international Congress on anti-cancer Chemotherapy. Feb 2—5, 1993, Paris, France. P. 113. 1993.
190. Nagao T., Goto S., Kawano N. et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Clinical features and long term prognosis. *Ann. Surg.*, 1987, 205, №1, 34—40.
  191. Nagasue N., Yukaya H., Hamuda T. et al. The natural history of hepatocellular carcinoma. A study of 100 untreated cases. *Cancer*, 1984, 54, №7, 1461—1464.
  192. Nagasue N., Yukaya H. Liver resection for hepocellular carcinoma: results from 150 consecutive patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1989, 23, 78—82.
  193. Nakabashi H. Transcriptional regulation of AFP expression by dexamethasone in human hepatoma cells-JBC, 1989, 261, 267—275.
  194. Nakamura H. Chemoembolization — *Jpn. J. Cancer Chemother.* 13: 1654 — 1772, 1983 (in Japanese).
  195. Nakamura H. Iodized oil in the portal vein after arterial bolization *Radiology* 167:415—417, 1988.
  196. Nakao N., Miura K., Takayasi Y. Investigation of TAE in hepatoma studied by its embolic effects and prognosis. *Ada Hepatol. Jpn.*, 1983, 24, 1292—1297.
  197. Nakao N., Ushida H. 1992. Effectiveness of lipiodol in transcatheter arterial embolization of hepatocellular carcinoma — *Pharmacology* 1992 P. 72—76.
  198. Nakashima K., Kitano S., Kim Y.I., Aramaki M., Kawano K. Postoperative adjuvant arterial infusion chemotherapy for patients with hepatocellular carcinoma — *Jpn. J. Cancer Chemotherapy* 28: 334—343, 1996.
  199. Nerenstone S. R., Hide DC., Friedman M. Clinical trials in primary HCC: current status and future directions. *Cancer Treatment Reviews* 1988, 15, 1—31.
  200. Neuhaus P., Brolch C., Rigue B., et al. Diagnostic und Therapie von Lebertumoren. *Therapiewoche*, 1984, 34, №26, 4018, 4022—4028.
  201. Ndjitoyap E.C., Mbakop A, Nioya O. Et al. Cancer primitives du foie au Cameroun. *Semin. Hospit. Paris*, 1991, 67, №4-5, 139—143.
  202. Niederhuber J.E. Regional chemotherapy of colorectal cancer metastasis to liver. *Cancer* 53: 1336—1343, 1984.
  203. Nishida H. 1994. Inhibitory effects of(-) — epigallo catechin gallate on spontaneous hepatoma in C H/ He N Crj mice and human hepatoma — derived PLC..RF 5 cells — *Jpn.j. Cancer Res*, 1994, 85, 223—225.

204. Nistico C., Garufi C., Milella M., Vaccaro A., et al. Weekly epirubicin plus lomidamine in advanced breast carcinoma. *Breast Cancer Res. Treat.*, 1999 Aug; 56 (3) 233—7.
205. Nogue M., et al. Protracted treatment with tegafur and low dose oral leucovorin in patients with advanced colorectal carcinoma. *Cancer* 1998, v 83, № 2, p. 254—8.
206. Oberfield R.A., Me. Caffrey, Polio J.A. et. al.. Prolonged and continuous percutaneous intraarterial hepatic infusion chemotherapy in advanced metastatic liver adenocarcinoma from colorectal primary. — *Cancer* 44: 414—423, 1979.
207. Ohnishi K., Tsucliyi S., Nakayama T. et al. Arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma with mitomycin C microcapsules — *Radiology* 152: 51—56, 1985.
208. Ohnishi K., Yoshioka H., Kosaka K., Toshima R., Nishiyama J., Kameda C., Ito S., Fujiwara K. Treatment of hypervascular small hepatocellular carcinoma with nerasound guided acetic acid injection. Comparison with segmental transcatheter arteriolar embolization — *Am. J. Gastroenterol.* 1996, Dec, 91(12)2574—9.
209. Okuda K., Ohtsuki T., Obata H. et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients, *Cancer*, 1985, 56, №4, 918—927.
210. Pappamichael D., et al Pharmacokinetic interaction between 5-fluorouracil and oxaliplatin. *Proc Am Soc Oncol* 1998, v 17, p.777.
211. Park N., Choi H. et al. Combined cis-platinum and alpha interferon therapy of advanced hepatocellular carcinoma, *Korean-J—Intern-Med* 1996 Jan: 11(1):58—68. 1996; 8(5): 331—3.
212. Patt Y.Z., Glaghorn L., Chamsahgavej C., et al. HCC. A retrospective analysis of treatment to manage disease connected to the liver. *Cancer* 1988 vol. 61 №9, 1884—89.
213. Patt Y. Percutaneous hepatic arterial infusion (HAI) of mitomycin C and floxundine (FUdR) *Cancer* 467: 261—265, 1989.
214. Patwardhan J., Kshirsagar V., Gadagri! R. Primary carcinoma of the liver in Bombay. *Indian J/ Cancer*, 1970. 7, 113—117.
215. Pazdur R., et al. Phase I of uracil-tegafur (UFT) plus oral leucovorin: 28-day schedule. *Cancer invest* 1998, v 16, №3, p. 145—151./5/
216. Petrelli N., et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma a prospective randomized phase III trial, *Gastrointestinal Tumor Study Group Clin Oncol* 1989, v 7, p. 1419—1426.



217. Pichmayr R., Neuhaus P., Brolch Ch. Die Chancen einer chirurgisc  
behandlung von lebertumor. Aspect Klin. Oncol. 17 dtsh. Krebskongr.,  
Munche, Stuttgart, N-York, 1984, 437—482.
218. Pichmayr R., Ringe B., Bunzendahl H., et al. Surgical management in  
primary liver cancer. Ital. J. Gastroenterol., 1988, 20, №6, 331—334.
219. Pilasch J., Link K.H., Rilinger N. et al.. rehional intraarterial cneomotherapy  
of primary hepatic cancer-effectivity and toxicity. 5 int. Con. On auti can.  
Chemoth., Feb, 1995. Paris, abs 0139, p.103.
220. Poon M.,et al. Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin:  
confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced  
colorectal cancer. J Clin Oncol 1991, v 9,p. 1967—1972.
221. Pougier P., et al. Phase II study of, irinotecan in the treatment of advanced  
colorectal cancer chemotherapy-naive patients and patients pre-treated  
with fluorouracil — based chemotherapy. J Clin Oncol 1997, v 15,  
p. 251—260.
222. Ramming K.P. The effectiveness of Hepatic artery infusion in Treatment  
of primary hepatobiliary tumors — Seminar in Oncology, vol. 10, № 2  
(June), 73—77. 1983.
223. Reed M., Vaitkevicius V., Al-Sarraf M. et al.. The practicaity of chronic  
hepatic artery infusion therapy of primary and metastatic hepatic  
malihnan-cies: ten-year results of 124 patients in a irospective protocol.  
Cancer 47: 402—409 1981.
224. Robertson J.M., Lawrence T.S., Dworzanin L.M.. Threatment of primary  
hepatobliary cancer with confoemal Radiation therapy and Regional che  
motherapy- J.elm. Oncol. 1286—93. 1993.
225. Robertson J., Lawrence I., Andrews J. et al., 1997, Int-J-Radiat-Oncol-  
Biol-Pys. 1997 Jan 15; 37 (2): 325—30.
226. Rolinger N.. Gorich J, Link K. et al.. Transcatheter arterial chemo-  
embolization in patients with liver metaslases of different primary tumors.  
Experience of 245 procedures — 5 hit Cong On anticancer chemotherapy  
Feb 1995, Paris, abs — 0333, p 123.
227. Rollinger N.. J. Gorich, K.-H.Link et al.. Transcatheter arteial chemoem-  
bolization in patients with liver metastases of different primary tumours.  
Experience of 245 procedures. 5int. Cong. on autican hrmother Feb,  
1995, Paris, abs—0333, P. 123.
228. Rougier P., et. al. Clinical efficacy of CPT-11 in patients with inoperable  
advanced colorectal cancer: results of a multicentric open phase study.  
5<sup>th</sup> International Congress of Anti-cancer Chemotherapy, Paris, France,  
1995, p. 288.

229. Rustum Y., et al. Mechanism based on improvement in the therapeutic selectivity of 5-FU prodrug alone and under conditions of metabolic modulation. *Oncology* 1997, v 54, Suppi 1, p.7—11.
230. Safi F. Continuous IA and IV for hepatic metastases from colorectal carcinoma *Broc ICRCT* 87: 28. 1987.
231. Schachal G., Lodbhs H., Plauth M., Controlled clinical trial of doxorubicin and tamoxifen versus tamoxifen monotherapy in hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2000 Mar., 12 (3): 281—4.
232. Scheithauer W., et al.: « Randomized comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with mctastatic colorectal cancer. *Br. Med. J.* 1993, 306, p. 752—5.
233. Shimada M., Takenaka K., Kawahara N. 1996, Chemosensitivity in primary liver cancers; evaluation of the correlation between chemosensitivity and clinicopathological factors, *Hepatogastroenterology*. 1996 Sep—Oct; 43 (II): 1159—64.
234. Schneebaum S., Walker M.J., Young D. etc a1.. the regional treatment of liver metastases from breast cancer. *J. Surg Oncol.*; 55 (I): 26—31; descus sion 32, 1994.
235. Sciarrino E., Simonetti R., Le Moli S. And Pagliaro L. Adriamycin treatment for hepatocellular carcinoma-experience with 109 patients. *Cancer*, 1985, 56, 2751—2755.
236. Seifert J., Weigel T., Gonner U., Bottger T., Junginger T., Liver resection for breast cancer metastases. *Hepatogastroenterology*, 1999 Sep—Oct; 46 (29): 2935—40.
237. Seiter K., Kemeny N., Cohen A. et al. A randomized trial of hepatic arterial FUDR (F) + Mitomycin + BCNU (FMB) versus FUDR A cont. Previous ly-treated patients, with liver metastases from colorectal cancer. *Prog. Prys American society of Clinical oncology* V. 10. March 1991—475, p. 140.
238. Seizner M., Morse M., Vredenburg J., et al. Liver metaastases from breast cancer: long-term survival after-after curative resection. *Surgery*, 2000 Apr; 127 (4): 383—9.
239. Semenkova L.N., Dudich E.I., Dudich J.V. et al. Alphafeioprotein as a TNF resistance factor for the human hepatocarcinoma cell line Hep G2 — *Tum.—Biol.* 1997, 18(1), 30—40.
240. Shmoll E. Intraarterial chemotherapy of hepatic metastases of colorectal cancer by fotemustine with a daily schedule — a phase I study — 5 *Int. Cong On Anti-cancer chemotherapy*, 1996, Paris, abs: 0595, p. 149.
241. Shung Y., Song I., Lee G., Kuli M., et al. Combined therapy consisting of intraarlenal cisplalm infusion and systemic interferon-alpha for hepato-

- cellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis *Cancer* 2000, May 1; 88(9). 1986—91.
242. Sigurdson E.R., Kemeny N., Daly J.M. et al. Complications of hepatic artery infusion pump placement. ASCO Houston May 1991 abs № 427 P.140.
  243. Silverberg E. *Cancer statistics Ca. — A Cancer Journal for Clinicians* 35: 19—35, 1985.
  244. Simoni G., M.T.Nobile, M. Repetto et al. Intern Results of Intra-Arterial 4'-Epi-Doxorubicin for liver metastases. Springer-Ver-Lag Berlin-Heidelberg 1988 1 Recent Results in Cancer Research Vol 110 I..
  245. Sorensen J., et al. Phase I trial of ZD 1694 (Tomudex), a direct inhibitor of thymidylate synthase. *Ann N Oncol* 1994, v 5 (suppl 5), p. 132.
  246. Soyer P., Roche A., Rougier P., Levesque M.. Nonresectable fibrolamellar hepatocellular carcinoma: outcome of 4 cases treated by intra-arterial chemotherapy. *J. Bel e Radiol*; 75 (6): 463—8, 1992.
  247. Stuart K., Stodes K., Jenkms R., Trey C., Clouse M. Treatment of hepatocellular carcinoma using doxorubicin /ethiodized oil/ gelatin powder chemoembolization. *Cancer*; 73 (11): 3202—9, 1993.
  248. Susuki Y.H., Taga H., Ishizuki H. et al. Immunohistochemical study of AFP in rat embryos during ontogenesis — *Ann. NY Acad.Sci*, 417, 224—239 (1983).
  249. Suzuki H. 1990. — Experimental studies on targeting chemotherapy using adriamycin entrapped in liposomes conjugated with anti-human AFP monoclonal antibody — *Nippon*, 1990, 250—270.
  250. Takashi T., Atsuhiko M., et al. Клиническая оценка гепатэктомии при ГЦР. Роль расширенной гепатэктомии при распространенных опухолях. Нихон ган-гаккайси. *J. Japan Soc. Cancer Therapy*, 1991, 25, № 6, 2—3.
  251. Takekoshi H. Immunochimoembolization therapy of hepatocellular carcinoma — *Can — To- Tagaku- Ryoho*, 1991, Aug. Vol 18 (II) p. 1916—19.
  252. Tang Z., Yu Y., Zhou X. Et al. Factors innuencing primary liver cancer resection survival rate. *Chin. Med. J.*, 1981, 94, №11, 750—754.
  253. Tang J.Y., Gin Y., Zhou X.D The changing role of surgery in thr treatment of primary liver cancer. *J. Surg. Oncol.*, 1986, v. 2, 103—113.
  254. Tang Z., Yu Y., Zhou X. et al. Surgery of small HCC. Analysis of 144 cases *Cancer*, 1983, 64, №2, 536—542.
  255. Tang Z., Yu Y. Small HCC and its remote outcome. Чжунла-чжунлинь цзачжи. *Chin J. Oricol.*, 1987, 9, №2, 118—120.

256. Tarazov V.P. Jodolized oil in the portal vein after arterial chemoembolization of liver metastases — a caution regarding hepatic necrosis, *Akta Radiol*, 35(2): 143—147; 1994.
257. Thomas C.R. Jr, Coldwell D.M., Althars Z.J., Chambers L.. Alternating systemic protracted continuous infusion 5-FU and regional transarterial chemoembolization (meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res*, 34: A1 198, 1993.
258. Twelves C., Glynn-Jones R., Cassidy., Shuller J., Goggin T., et al. Effect of hepatic dysfunction due to liver metastases on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites. *Clin. Cancer Res*. 1999 Jul; 5 (7): 1696—702.
259. Uemara T., Kawasaki H., Suga M. Et al., *Gan-To-Kagaku-Ryoho*. 1996 Nov; 23 (13): 1787—91.
260. Uriel J. AFP receptors in malignant cells: an over view, CRC Press, II, *Biological activities of AFP*, 1989, 108—116.
261. Urist M.M., Balch C.M. Intraarterial chemoinerapy for hepatoma using adriamycin administered via an implantable constant infusion pump. *Proc Am Soc Clin Oncol* 3: 148, 1984 (abstr.).
262. Van-Roeu G., Fevery J., Van-Steenbergen W., Hepatocellular carcinoma in Belgium: clinical and virological characteristics of 154 consecutive cirrotic and non-cirrotic patients. *Eur. J. Gastroenterol Hepatol*. 2000 Jan; 12 (I): 61—6.
263. Villacampa V.J. AFP receptors in a human breast cancer cell. line. *BBRC*, 1984, 122, 1322—1327.
264. Wands J., Blum H. Primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.*, 1991, 325, №10, 729—731.
265. Watanabe S., Nishioka M., Ohta Y. et al. Prospective and randomized controlled study of chemoembolization therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma, cooperative study group for liver cancer treatment in shikokuarea. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 33 Suppl: p. 93—96, 1994.
266. Watkins E., Herring A., Luna R., et al -The use of transvascular bed during pump oxygenator perfusion of cancer chemotherapeutic agents — *Surg. Gynec. Obstet.* 3 464, 1960.
267. Warren B.A. The Vascular morphology of tumors in Peterson H.I. (ed): *Tumor Blood Circulation: Angiogenesis, Vascular Morphology and Blood Flow of Experimental and Human Tumors* — Florida, CRC, inc., 1979, 1—52.

268. Wegmann D., Margalith D., Gonvers J. et al. Therapie hepatologischer Erkrankungen. Therapiewoche, 1987, 37, №15, 1297—1298, 1302, 1305—1307 1310— 1318.
269. Williams R., Melia W. Liver tumors and their management. Clin. Radiol., 1980, 31, 1—11.
270. Won J., Kim J., Park S. et al. Effect of Repeated transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma — XVI Int. cancer cong. 1994, abs. Book- 1 New Deth, p 22.
271. Wong L., Link D., Frey C., et al. Fibrolamellar hepatocarcinoma radiology, management, and pathology. Am. J. Roenthenology 1982, 139, №1, 172—174.
272. Yamasaki S., Hasegawa H., Makiuchi M. Хирургическое лечение гепатоцеллюлярного рака. Ган-но ринсе. Jap. J. Cancer Clin., 1986 32 №10 1267—1271.
273. Yamashita T. Evidence that AFP suppress the immunological Function transgenic mice — BBRC, 1994, 201, 1154—1158.
274. Yamashita F., Tanaka M., Androu E. Et al. Carboplatin as an anticancer agent for transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma- Oncology, 1999 Jan—Feb, 54(1),: 28—33.
275. Yanaga K., Kanematsu T., Takenaka K. Et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in elderly patients. Am. J. Surg., 1988, 155, №2, 239—241.
- 278 (321) Ziparo V., Caterino S. Epatoblastoma et epatocarcinoma in eta pediatdica. Fegato 1986, 32, №1 83—100.
276. Zalcbberg J., et al. ZD1694: a novel thymidylate synthase inhibitor with substantial activity in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1996, v 14, p. 716—721.



**Комов Д.В., Рошин Е.В., Гуртовая И.Б.**  
**Лекарственное лечение первичного и метастатического рака**  
**печени.**

«Триада-Х», г. Москва  
Лицензия ЛР № 066029 от 28.07.98 г.

Подписано в печать 20.11.01.

Формат 60x88 1/16.

Усл. п.л. 24. Тираж 1000 экз.

ЗАО «Издательский дом "Успех"  
123481, г. Москва, ул. Фомичевой, 16.


Отпечатано в ООО «ГЕО-ТЭК»  
г. Красноармейск Московской области.

Тел.: 584-16-23.


Заказ № 303.

# Издательство "Триада-Х" предлагает следующие издания наложенным платежом по ценам издательства

(Ассортимент действителен до 1 сентября 2002 года)

 <b>НАИМЕНОВАНИЕ</b>	<b>КОЛ-ВО</b>
1. Майлис Н.П. "Современные возможности судебной экспертизы" Методическое пособие для экспертов, следователей, судей. 260 с., 2000г.	
2. Шехтман М.М. "Заболевания эндокринной системы и обмена веществ у беременных" 120 с., 2001 г.(Аспекты сочетания заболеваний эндокринной системы и обмена веществ у беременных, рожениц и родильниц, влияние болезней на гестационный процесс, методы диагностики и лечения. Для акушеров-гинекологов, терапевтов, студентов).	
3. Барашнев Ю.И.-"Перинатальная неврология"-640с., перепл., 2001г., (Вопросы степени риска для матери и плода, роль неблагоприятных факторов в патогенезе перинатальных повреждений ЦНС новорожденного, методы щадящего родоразрешения. Для акушеров, педиатров, неонатологов).	
4. Гичев Ю.П. "Руководство по биологически активным пищевым добавкам"- 224с., обл., 2001г. (Физиологическое и фармакологическое влияние пищевых добавок на организм, их лечебно-профилактическое использование в лечении ожирения, сахарного диабета, заболеваний печени, ЖКТ, сердечно-сосудистых заболеваний).	
5. Парфенов А.И. "Энтерология"- 800с., перепл., 2002г., В книге приведены сведения о строении и физиологии кишечника. Описаны синдромы и методы исследования кишечника. Изложена этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, диагностика, дифференциальная диагностика, лечение и профилактика болезней тонкой и толстой кишок.	
6. Сивовол С.И.-"Клинические аспекты пародонтологии"-166 с., обл., 2001г. (Заболевания пародонта, физиология, морфология тканей, диагностика и прогноз заболевания, этиология, патогенез, классификация, лечение).	
7. Кулаков В.И. "Клиническая трансфузиология в акушерстве и гинекологии"- 336с., перепл., 2001г. (Физиология и механизмы регуляции гемопоэза и системы гемостаза, инфузионно-трансфузионная терапия при различных заболеваниях. Для акушеров-гинекологов, гематологов).	
8. Дорофеева Р.М.-"Семейная медицинская сестра"-454с., обл., 2001г. (Семейное сестринское дело и болезнь и семья, проблемы семьи, имеющей подростков, больных, пожилых людей, а также умирающих).	
9. Гринберг А.А. "Неотложная абдоминальная хирургия" Диагностика и лечение заболеваний, требующих оказания неотложной хирургической помощи. 500 с., 2000 г., перепл.	
10. Адо. А.Д. "Патологическая физиология" Учебник переработан и дополнен с учетом достижений теоретической и практической медицины. Введены новые главы., 570 с., переп., 2001 г.	
11. Пыцкий В.И. "Причины и условия возникновения заболеваний" Лекции для студентов.-64с., обл., 2001г. (История развития представлений об этиологии болезней вплоть до 21 века. Причинность и взаимодействие).	
12. Жданов В.С.-"Патология и эволюция атеросклероза"-180с., перепл., 2001г. (Совместное издание российских и зарубежных авторов по проблеме патологии и эволюции атеросклероза. Дополнено статистическим материалом заболеваемости в зависимости от жизненных факторов).	
13. Хэглин Р. "Дифференциальная диагностика внутренних болезней"-800с., перепл., 2001г. (Ясная и краткая формулировка основных положений позволяет быстро поставить правильный диагноз и своевременно начать лечение. Используются методы клинической, инструментальной и лабораторной диагностики).	
14. Шехтман М.М. "Беременность и роды у больных митральным пороком сердца" Тактика ведения беременности и родов, осложненных митральным пороком сердца. Для акушеров-гинекологов. 144 с., 2001 г.	
15. Комов Д.В. "Лекарственное лечение первичного и метастатического рака печени"-160с., обл., 2002 г. (Первичные и метастатические опухоли печени, результаты региональной химиотерапии, осложнения и побочные токсические реакции).	

3.800 =

 <b>НАИМЕНОВАНИЕ</b>	<b>КОЛ-ВО</b>
<p>16. Кулаков В.И., Серов В.Н. "Руководство по охране репродуктивного здоровья" -564с., обл., 2001г. (Вопросы репродуктивного здоровья в возрастном аспекте как у девочек, так и у мальчиков, характеристика репродуктивного здоровья женщин. Современные средства контрацепции, безопасный аборт, бесплодный брак, современные технологии в охране).</p>	
<p>17. Акунц К.Б. "Акушерство" Аттестационные вопросы для акушеров-гинекологов, семейных врачей, студентов, акушерок.-140с., обл., 2002г. (Сведения об анатомо-физиологических особенностях половой системы женщин до и во время беременности, роль плаценты и околоплодных вод в норме и при патологических отклонениях. Книга изложена в форме вопросов и кратких ответов).</p>	
<p>18. Воронин К.В. "Справочник акушерки" Материалы основных видов деятельности в практике акушерки, описаны основные медицинские манипуляции и процедуры, структура и задачи женской консультации и акушерского стационара. 240 с., 2000 г.</p>	
<p>19. Шехтман М.М. "Акушерская нефрология" Диагностика, профилактика, и лечение нефрологических заболеваний у беременных" 260с., 2000 г.</p>	
<p>20. Шехтман М.М. "Руководство по экстрагенитальной патологии беременных" Описание особенностей клинического течения, диагностики, лечения, профилактики заболеваний внутренних органов..810стр.,99 г, перепл.</p>	
<p>21. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. "Хронобиология и хрономедицина" Фундаментальные и прикладные аспекты. Мелатонин, биоритмы организма, суточные хронограммы нормальных показателей здорового человека, аспекты эндокринологии, сахарного диабета. 490 с, перепл., 2000 г.</p>	
<p>22. Райкис Б.Н.-"Настоящее и будущее лечебных аллергенов"-180с., обл., 2001г. (В монографии обобщены данные разработок и изучения в эксперименте и клинике различных форм лечебных аллергенов. Перспективы создания очищенных аллергенов и аллергоидов).</p>	
<p>23. Ткаченко А.А. "Сексуальные извращения- парафилии" Первая отечественная монография по изучению аномального сексуального поведения-парафилий. 99 г., 460, перепл.</p>	
<p>24. Чикуров Ю.В. "Остеопатическое лечение внутренних органов" Практическое руководство.-142с, обл., 2001г. (Новые методы диагностики и лечения в мануальной медицине с учетом практической деятельности автора. 130 иллюстраций. Для невропатологов, ортопедов, травматологов, терапевтов).</p>	
<p>25. Сивовол С.И.-"Симптомы, синдромы, эпонимные болезни челюстно-лицевой области, головы и шеи"-150с., обл., 2002г. (В книге описано свыше 500 симптомов, синдромов и эпонимных болезней челюстно-лицевой области, головы и шеи. Для стоматологов, невропатологов, дерматологов).</p>	
<p>26. Гиндикин В.Я. "Справочник. Соматогенные и соматоформные психические расстройства" Методы диагностики и лечения психосоматогенных и соматоформных расстройств. Для психологов, врачей, студентов-медиков. 260 с., 2000 г.</p>	
<p>27. Сидельникова В.И., Лифшиц В.М. "Самоконтроль и здоровье" Полезные советы с описанием методов контроля при наиболее распространенных заболеваниях. Для широкого круга читателей. 190 с., 2001 г.</p>	
<p>28. Серов В.Н. "Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников" Эпидемиология, клиника, дифференциальная диагностика заболеваний, представлен алгоритм доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников. 152 с., 2001.</p>	
<p>29. Т.Г. Глушанок "Подарите ребенку здоровье" В книге описаны: первый год жизни ребенка, детский массаж, проблемы материнства, неотложная доврачебная помощь ребенку. 210 с.</p>	

**КНИГИ ПО ЦЕНАМ ИЗДАТЕЛЬСТВА ПЛЮС СТОИМОСТЬ ПОЧТОВОЙ ПЕРЕСЫЛКИ.**

КОМУ:	
ИНДЕКС:	АДРЕС:
ТЕЛ.:	ДАТА: ПОДПИСЬ

Заполненный бланк отправлять по адресу:  
 117418 Москва, Нахимовский пр-т, д.49, Государственная Центральная научная медицинская библиотека, МБА, к.333 или по e-mail-triada-x@postman.ru

8.800 =