

Трансартериальная химиоэмболизация при метастазах увеальной меланомы в печени

Б.И. Долгушин, д. м. н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ клинической и экспериментальной радиологии (КиЭР) РОНЦ им. Н.Н. Блохина;

В.Ю. Косырев, д. м. н., вед. науч. сотр. НИИ КиЭР;

Д.В. Мартынков, науч. сотр. НИИ КиЭР;

Л.В. Демидов, д. м. н., профессор, заведующий отделением биотерапии опухолей;

Н.А. Шишкина, врач-рентгенолог НИИ КиЭР;

И.А. Утяшев, науч. сотр.;

В.В. Назарова, врач-онколог, аспирант отделения биотерапии опухолей

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ,
Каширское шоссе, 24, Москва, 115478, Российская Федерация

Transarterial chemoembolization for patients with metastatic uveal melanoma in the liver

B.I. Dolgushin, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director of Research Institute of Clinical and Experimental Radiology (RICER) of N.N. Blokhin RCRC;

V.Yu. Kosyrev, MD, PhD, DSc, Leading Researcher of RICER;

D.V. Martynkov, Researcher of RICER;

L.V. Demidov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Tumors Biotherapy;

N.A. Shishkina, Radiologist of RICER;

I.A. Utyashev, Researcher;

V.V. Nazarova, Oncologist, Postgraduate of Department of Tumors Biotherapy

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of the RF,
Kashirskoye shosse, 24, Moscow, 115478, Russian Federation

Цель исследования – оценка безопасности и эффективности применения метода трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) в лечении неоперабельных больных с увеальной меланомой с изолированным метастатическим поражением печени при излеченном первичном очаге.

Материал и методы. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 2000 г. получил лечение 31 пациент с метастазами увеальной меланомы в печени, из них мужчин было 13 (42%), женщин – 18 (58%). Средний возраст составил $45,12 \pm 13,22$ года, диапазон – от 23 лет до 71 года. Время выявления метастатического поражения печени после лечения первичной опухоли варьировало от 2 до 180 мес, медиана – 23 мес. Объем поражения печени до 25% имели 11 больных, до 50% – 13, до 75% – 7 больных. Всего было выполнено 62 ТАХЭ-вмешательства. В качестве эмболизирующей составляющей использовались: липиодол 10 мл – в 45 случаях, микросферы – в 11 случаях (размеры частиц варьировали от 100 до 500 мкм), у 6 пациентов применялись комбинации представленных эмболизирующих материалов. В качестве химиопрепарата выступал доксорубин в дозировке 100 мг, или гемзар 1–2 г, или карбоплатин 450 мг.

Результаты. В 100% случаев ТАХЭ была технически успешной. Осложнений, связанных с ее техническим выполнением, не наблюдалось. Локальный ответ отмечен у 21 (67,7%) пациента с метастазами увеальной меланомы. Длительность наблюдения за пациентами после проведенной ТАХЭ варьировала от 2 до 60 мес. Медиана наблюдения при этом составила 10 мес. Общая выживаемость у данной группы пациентов рассчитывалась методом Карпан–Меер. Однолетняя выживаемость составила $51,0 \pm 9,5\%$, 2-летняя – $34,0 \pm 15,2\%$. Медиана

Objective: to evaluate the safety and efficacy of transarterial chemoembolization method (TACE) in the treatment of inoperable patients with uveal melanoma with isolated liver metastases with cured the primary focus.

Material and methods. In N.N. Blokhin RCRC since 2000, 31 patients received treatment with metastatic uveal melanoma in the liver. Among them: men – 13 (42%), women – 18 (58%). The average age of 45.12 ± 13.22 years, range 23–71 years. Time detection of liver metastases after treatment of the primary tumor ranged from 2 to 180 months, median – 23 months. Liver lesion volume to 25% was in 11 patients, to 50% in 13, to 75% in 7 patients. Total 62 TACE intervention was performed. As used embolizing materials: Lipiodol 10 ml in 45 cases, microspheres – in 11 cases (particle sizes ranged from 100 to 500 microns), combinations presented embolizing materials have been used in 6 patients. As the chemotherapy Doxorubicin performed at a dosage of 100 mg, or Gemzar 1–2 g, or Carboplatin 450 mg.

Results. 100% of the TACE was technically successful. Complications related to the technical implementation not observed. Local response was observed in 21 (67.7%) patients with metastatic uveal melanoma. Duration of monitoring of patients after TACE was held from 2 to 60 months. Median follow-up in this case was 10 months. Overall survival in this group of patients was calculated by Kaplan–Meier. 1-year was $51.0 \pm 9.5\%$, 2-year $34.0 \pm 15.2\%$. The median survival – 12.9 months. 20 patients were alive at the time of the study, 11 died from progression.

Conclusion. In this study transarterial chemoembolization in patients with metastatic uveal melanoma in the liver has estab-

выживаемости – 12,9 мес. На момент исследования 20 пациентов были живы, 11 умерли от прогрессирования заболевания.

Заключение. В проведенном исследовании трансартериальная химиоэмболизация у больных с метастазами увеальной меланомы в печени зарекомендовала себя как эффективный и хорошо переносимый метод лечения. Объективный ответ или стабилизация процесса в печени наблюдалась у 68% пациентов. Медиана общей выживаемости была сопоставима с представленной в литературных данных.

Ключевые слова: увеальная меланома; трансартериальная химиоэмболизация; метастазы.

Для цитирования: Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Мартынков Д.В., Демидов Л.В., Шишкина Н.А., Утяшев И.А., Назарова В.В. Трансартериальная химиоэмболизация при метастазах увеальной меланомы в печени. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016; 97 (4): 215–223. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-4-215-223

Для корреспонденции: Мартынков Дмитрий Владимирович; E-mail: d.martynkov@yandex.ru

Введение

Увеальная меланома является наиболее распространенной первичной злокачественной внутриглазной опухолью у взрослых. Уровень заболеваемости, по данным разных авторов, колеблется от 2,3 до 13,3 случаев на 1 млн населения [1]. В России этот показатель в разных регионах колеблется от 6,23 до 8 случаев на 1 млн взрослого населения [2]. На момент постановки диагноза более 95% больных имеют опухоль, ограниченную глазом, а их средний возраст составляет 62 года. Опухоль редко бывает наследственной. Нет убедительной связи с ультрафиолетовым излучением, но есть слабая ассоциация с кожной меланомой [1, 3, 4].

Около 90% этих опухолей расположены в сосудистой оболочке, тонком сосудистом слое между склерой и сетчаткой. Традиционными методами лечения являются хирургия, брахитерапия или дистанционная лучевая терапия. Энуклеация выполняется при больших опухолях с экстраокулярным распространением или у пациентов с выраженными симптомами, например при значительной боли [4].

По сводным литературным данным, 5-летняя выживаемость с момента постановки диагноза первичной опухоли составляет около 70%, а общая 10-летняя выживаемость – 60%. Не менее половины всех пациентов к моменту выявления опухоли глаза имеют системные проявления заболевания. Метастазами опухоли поражаются легкие, кости, мозг, подкожные ткани, брюшина и другие внутренние органы. Печень – основная мишень метастазирования у более чем 90% пациентов. Причем, являясь первым органом рубезом гематогенной диссеминации, у половины больных она остается единственным местом метастазирования, и именно состояние опухоли в печени определяет клиническое течение заболевания у большинства пациентов. Показатель общей выживаемости после развития метастазов в печени составляет от 2 до 9 мес [3, 5].

Лечение пациентов с метастазами меланомы требует комплексного подхода, включающего системное воздействие. Однако на сегодняшний день химиотерапия имеет ограниченную эффективность по причине высокой первичной/вторичной лекарст-

venной устойчивости опухолевых клеток. В отличие от кожной меланомы для метастатической увеальной меланомы пока не выработаны оптимальные режимы системного лекарственного лечения. Кроме того, отсутствует и эффективная адъювантная терапия для пациентов с высоким риском развития метастазов [3, 5].

Неудовлетворительные результаты системного лечения диссеминированной увеальной меланомы побуждают к поиску альтернативных/дополнительных методов воздействия. В настоящее время идет активное изучение возможностей локорегионарного лечения при изолированном метастатическом поражении печени. Используют регионарную химиотерапию, иммуноэмболизацию, изолированную перфузию печени, химиоэмболизацию. Последняя методика интересна тем, что помимо ишемического влияния на ткань позволяет достигнуть большей, чем при системной химиотерапии, концентрации препарата в опухоли, это приводит к повышению цитотоксического эффекта непосредственно в опухоли и снижению системной токсичности. В качестве эмболизи-

lished itself as an effective and well-tolerated treatment. Objective response or stabilization process in the liver was observed in 68% of patients. A median overall survival was comparable to that provided in the literature.

Index terms: uveal melanoma; transarterial chemoembolization; metastases.

For citation: Dolgushin B.I., Kosyrev V.Yu., Martynkov D.V., Demidov L.V., Shishkina N.A., Utyashev I.A., Nazarova V.V. Transarterial chemoembolization for patients with metastatic uveal melanoma in the liver. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology)*. 2016; 97 (4): 215–223 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-4-215-223

For correspondence: Dmitriy V. Martynkov; E-mail: d.martynkov@yandex.ru

Information about authors:
Dolgushin B.I., <http://orcid.org/0000-0001-7185-7165>
Kosyrev V.Yu., <http://orcid.org/0000-0002-3083-2102>
Martynkov D.V., <http://orcid.org/0000-0001-5920-8066>
Demidov L.V., <http://orcid.org/0000-0002-8562-6082>
Shishkina N.A., <http://orcid.org/0000-0003-2942-7553>
Utyashev I.A., <http://orcid.org/0000-0003-3474-5273>
Nazarova V.V., <http://orcid.org/0000-0003-0532-6061>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Funding. The study had no sponsorship.

Received 7 June 2016

Accepted 27 June 2016

рующей составляющей лечебной композиции могут быть использованы различные материалы, такие как липиодол ультрафлюид, поливиниловые частицы и микросферы. Применение данного метода вселяет умеренный оптимизм у специалистов, так как предварительные результаты лечения в ряде исследований демонстрируют увеличение общей выживаемости. Однако для объективной оценки эффективности этого метода систематизированных данных еще не достаточно.

Целью данного исследования была оценка безопасности и эффективности применения метода трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) в лечении неоперабельных больных с увеальной меланомой с изолированным метастатическим поражением печени при излеченном первичном очаге.

Материал и методы

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 2000 г. 31 пациент получил лечение по поводу изолированного поражения печени метастазами увеальной меланомы. Из них мужчин было 13 (42%), женщин – 18 (58%). Средний возраст составил $45,12 \pm 13,22$ года, диапазон – от 23 лет до 71 года. Лечение первичной опухоли было в основном хирургическим. В группе больных с увеальной меланомой проведено 19 энуклеаций глаза, а в 12 случаях – брахитерапия. Адьювантное лечение по поводу первичного очага было выполнено у 10 пациентов, в основном в виде иммунотерапии. В дальнейшем все пациенты находились под динамическим наблюдением. Время выявления метастатического поражения печени после лечения первичной опухоли варьировало от 2 до 180 мес (медиана 23 мес). При обследовании по поводу вторичного поражения печени у всех пациентов был изучен анамнез заболевания, выполнены анализы крови (общеклинический, биохимический, коагулограмма), рентгенография органов грудной клетки, УЗИ, КТ или МРТ брюшной

полости с внутривенным контрастированием, КТ головного мозга, 6 больным выполнена ПЭТ/КТ всего тела. Во всех случаях была нормальная функция печени, отмечалось не более чем двукратное превышение печеночных трансаминаз, статус по шкале Карновского 60% или более.

На момент лечения у всех пациентов не было экстрапеченочного поражения. Кроме того, обязательными критериями включения пациентов в данное исследование являлось отсутствие тромбоза портальных вен и признаков обструкции желчных путей, объем поражения печеночной ткани менее 75%.

Из 31 пациента объем поражения печени до 25% был у 11, до 50% – у 13, до 75% – у 7 больных. Чаще всего встречалось билобарное поражение. Количество узлов в печени варьировало от 1 до 25.

Оценка клинического статуса проводилась до лечения и через месяц после него. Оценка ответа опухоли на лечение выполнялась по модифицированным критериям RECIST (mRECIST).

Трансартериальная химиоэмболизация в качестве первой линии лечения выполнена 9 больным, а 22 больным на первом этапе лечения проводилась химиоиммунотерапия, и ее неэффективность (увеличение размеров и количества опухолей в пределах печени) рассматривалась как показание для ТАХЭ.

Всего было выполнено 62 ТАХЭ-вмешательства. В зависимости от объема поражения, характера кровоснабжения опухолей и ответа на лечение больным проведено от 1 до 5 сеансов ТАХЭ: у 13 пациентов – одна ТАХЭ, у 11 – две, у 3 – три, у 2 – четыре и у 2 – пять ТАХЭ. При билобарном поражении печени обычно выполняли не менее двух вмешательств: последовательно оказывалось воздействие на одну и вторую доли (этапная эмболизация).

Рентгенэндоваскулярное вмешательство проводили по стан-

дартной методике. Выполнялась чрескожная пункция бедренной артерии по Сельдингеру, с последующей диагностической ангиографией печени, оценкой артериальной анатомии, локализации и количества питающих опухоль сосудов, объема поражения и состояния воротной системы. Для масляной эмболизации проводилась как селективная катетеризация собственной или долевых печеночных артерий, так и суперселективная катетеризация с использованием микрокатетерной техники.

В качестве эмболизирующего материала использовались: только липиодол 10 мл – 45 случаев, только микросферы – 11 случаев (размеры частиц варьировали от 100 до 500 мкм), в 6 случаях в ходе одного вмешательства одновременно вводили комбинацию представленных эмболизирующих материалов. В качестве химиопрепарата использовали доксорубин в дозировке 100 мг, или гемзар 1–2 г, или карбоплатин 450 мг.

Результаты

В 100% случаев ТАХЭ была технически успешной: пациентам вводился необходимый объем химиоэмболизирующей смеси в питающие опухоль сосуды печени. Осложнений, связанных с техническим выполнением ТАХЭ, не наблюдалось. Постэмболизационный синдром (ПЭС: подъем температуры тела и артериального давления, тошнота, рвота, боли в области печени) различной степени выраженности присутствовал у большинства пациентов ($n = 28$; 90,3%). Консервативное лечение было эффективно во всех случаях. У половины больных в 1-е сутки после ТАХЭ отмечались умеренно интенсивные боли в правом подреберье и эпигастрии, купируемые наркотическими анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами. Другие симптомы ПЭС, а также повышение уровня ферментов печени купировались в течение 2–7 сут. Тя-

желых интра- или постоперационных осложнений не было.

Локальный ответ в виде уменьшения опухолевых узлов в печени (PR – частичный ответ) или стабилизации (SD) наблюдался после проведенного рентгенэндоваскулярного лечения у 21 (67,7%) пациента. Длительность наблюдения за пациентами после ТАХЭ варьировала от 2 до 60 мес. Медиана наблюдения при этом составила 10 мес. Общая выживаемость у данной группы пациентов, рассчитанная методом Kaplan–Meier, составила: 1-летняя $51,0 \pm 9,5\%$, 2-летняя $34,0 \pm 15,2\%$. Медиана выживаемости – 12,9 мес. 20 пациентов живы на момент исследования, 11 умерли от прогрессирования заболевания (в основном пациенты с поражением 50–75% объема печени).

На рисунке 1 представлена кривая общей выживаемости для данной группы пациентов.

Клинический пример № 1.

Пациентка Н., 61 год. По поводу меланомы хориоидеи левого глаза в 1997 г. выполнена энуклеация левого глаза. При обследовании в 2012 г. выявлены метастазы в печени. Проведено четыре курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме CVD (цисплатин + винбластин + ДТИК). Стабилизация. Проведено четыре курса химио-

эмболизации артерий печени (гемзар 1,5 г + липиодол 10 мл): 1) 31.10.2012 г.; 2) 30.11.2012 г.; 3) 29.03.2013 г.; 4) 02.09.2013 г. В настоящее время отмечается стабилизация. Длительность наблюдения 36 мес.

На рисунке 2 представлены ангиограммы печени до начала внутриартериального лечения: определяется массивная неоднородно контрастируемая опухоль в правой доле печени. На рисунке 3 – компьютерные томограммы до ТАХЭ, через 15 и 36 мес после ТАХЭ. За время наблюдения размеры опухоли существенно не изменились, вместе с тем в структуре опухолевого узла появились обширные зоны некроза.

Клинический пример № 2.

Пациентка М., 40 лет. В апреле 2011 г. при осмотре в НИИ глазных болезней им. Гельмгольца выявлена меланома цилиарного тела, при дообследовании – без признаков отдаленного метастазирования. С 27.05.2011 г. по 03.06.2011 г. проведен курс протонной терапии СОД 65 Гр по 80%-й изодозе за 5 фракций, а также внутривенно (в/в) капельно низкодозная химиотерапия 5-ФУ. В апреле 2013 г. выявлена киста (?) в печени, в 2014 г. – множественные метастазы в печень. 13.05.2014 г. выполнена пункционная био-

псия образования в печени. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований выявлены метастазы меланомы. Мутации в генах GNAQ и GNA11 не обнаружены. Получила четыре курса ПХТ по схеме паклитаксел 225 мг/м² в общей дозе (ОД) 360 мг в/в капельно в 1-й день курса, карбоплатин АУС 6 в/в капельно в 1-й день курса в ОД 700 мг. Отмечалась некоторая отрицательная динамика в виде увеличения количества и размера узлов в печени. Проведено пять курсов химиоэмболизации печени: 1) 19.09.2014 г. (доксорубин 100 мг + липиодол 10 мл); 2) 07.11.2014 г. (доксорубин 100 мг + гепасферы 50 мг); 3) 30.01.2015 г. (доксорубин 100 мг + гепасферы 50 мг); 4) 27.03.2015 г. (доксорубин 100 мг + гепасферы 50 мг); 5) 19.06.2015 г. (карбоплатин 450 мг + липиодол 10 мл). У пациентки отмечена стабилизация опухолевого процесса в печени. Длительность наблюдения 14 мес.

На рисунке 4 представлены результаты ангиографического исследования печени до 2-го курса ТАХЭ (хорошо васкуляризованный узел в правой доле печени) и сразу после ТАХЭ с применением микросфер (отмечается практически полное отсутствие

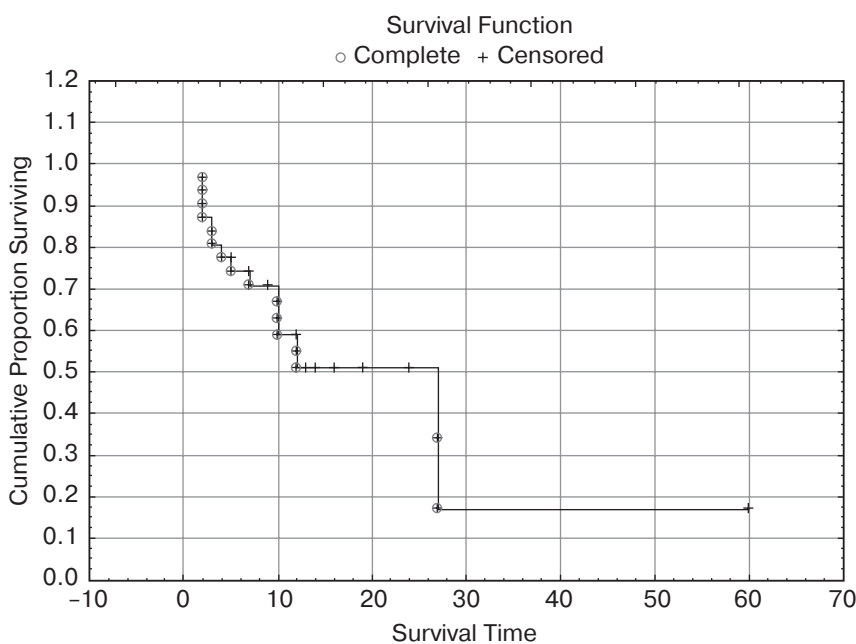


Рис. 1. График общей выживаемости пациентов с изолированным метастатическим поражением печени увеальной меланомой после ТАХЭ печени

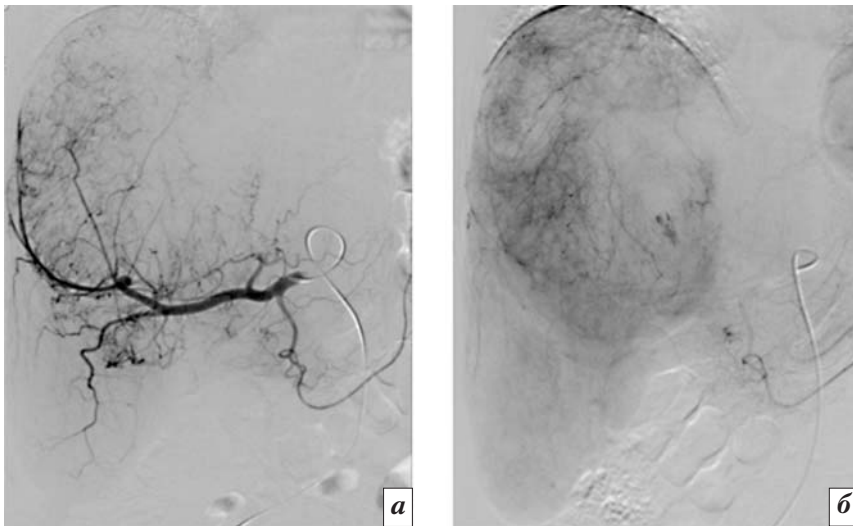


Рис. 2. Ангиограммы печени до ТАХЭ: *а* – артериальная фаза; *б* – венозная фаза

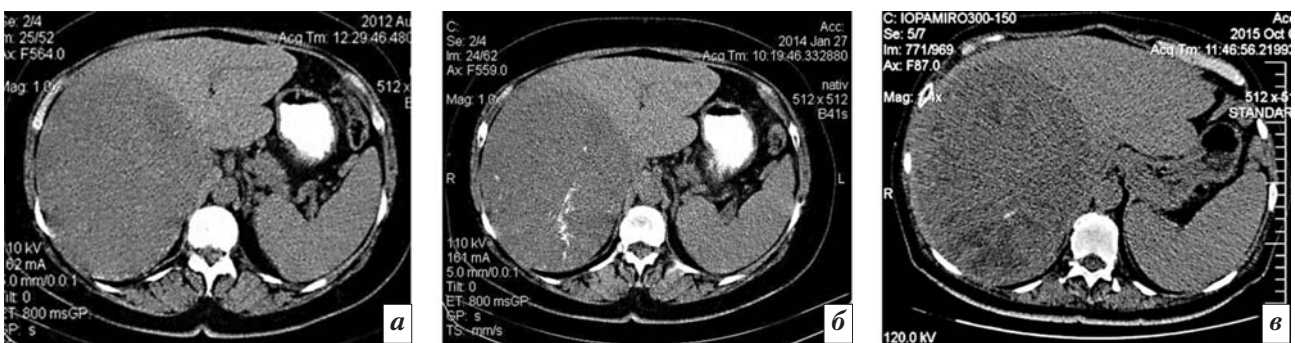


Рис. 3. Компьютерные томограммы печени до лечения (*а*), через 15 мес (*б*) и 36 мес (*в*) после ТАХЭ

артериального контрастирования опухоли). На рисунке 5 – компьютерные томограммы печени до лечения и после двух курсов ТАХЭ. Отмечаются уменьшение размеров опухолевых узлов, некроз части узлов.

В нашем исследовании трансартериальная химиоэмболизация у больных с метастазами увеальной меланомы в печени зарекомендовала себя как эффективный и хорошо переносимый метод лечения. Объективный ответ или стабилизация процесса в печени наблюдалась у 68% пациентов. Медиана общей выживаемости сопоставима с представленной в литературных данных. Комбинация химиотерапевтических препаратов с эмболизирующими материалами, такими как липиодол или микросферы, в варианте селективной или суперселективной ТАХЭ удобна для использования и удовлетворительно переносится пациентами. Тщательная эм-

болизация питающих артерий, особенно при наличии множества коллатералей, необходима для достижения адекватного эффекта.

Обсуждение

Даже в случаях изолированного метастатического поражения печени при увеальной меланоме хирургия и методы локальной деструкции (аблации) редко бывают применимы по причине мультифокальности изменений. В двух исследованиях у пациентов, которым проводилась хирургическая резекция печени при метастазах в сроки менее 3,75 года [6] и менее 5 лет [7] после постановки диагноза первичной опухоли, развился ранний рецидив заболевания.

Об использовании ТАХЭ для контроля роста метастатических опухолей меланомы в печени впервые сообщено в 1986 г. За прошедшие 30 лет было предпринято несколько попыток применения

данного метода при лечении больных с метастазами увеальной меланомы в печени и показана возможность повышения общей выживаемости таких больных. В различных исследованиях для химиоэмболизации использовались различные химиотерапевтические агенты в сочетании с разными эмболизирующими материалами.

В 1986 г. С.Н. Carrasco et al. сообщили первые результаты химиоэмболизации с использованием цисплатина и частиц поливинилового спирта для контроля роста метастазов увеальной меланомы в печени [17]. У 2 пациентов была продемонстрирована значительная регрессия метастазов в печени, продолжавшаяся 6 и 19 мес соответственно.

В 1988 г. G.M. Mavligit et al. опубликовали свои результаты, полученные при использовании этого же метода уже в большей серии ($n = 30$) пациентов [8]. Общий ответ после химиоэмболиза-



Рис. 4. Ангиограммы печени до ТАХЭ (а) и сразу после ТАХЭ (б)

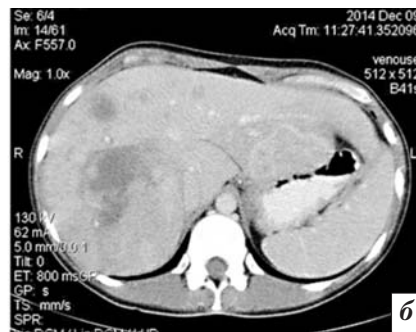
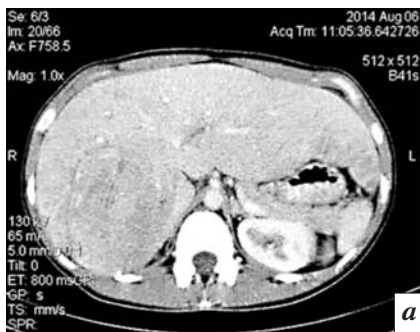


Рис. 5. Компьютерные томограммы печени, венозная фаза, до (а) и после (б) лечения. Отмечаются уменьшение размеров опухолевых узлов, некроз части узлов

ции составил 46%, при этом у 1 (3%) пациента получен полный ответ, у 13 (43%) – частичный. Медиана общей выживаемости составила в среднем 11 мес, у отреагировавших пациентов она достигала 14 мес (диапазон от 9,0 до 54 мес), тогда как у не ответивших на лечение – 6 мес (2,0–19 мес). Хотя эти результаты были обнадеживающими, Т. Sato et al. из этого же института не удалось добиться аналогичного эффекта при химиоэмболизации с тем же химиотерапевтическим агентом. Медиана общей выживаемости в их исследовании ($n = 14$) была 6,6 мес с уровнем ответа 0% [11].

В исследовании А.У. Vedikian et al. у 201 пациента с метастазами увеальной меланомы в печени сравнивались системная терапия, внутриартериальная химиоинфузия и химиоэмболизация. У пациентов с химиоэмболизацией была достигнута частота ответа 36%, в то время как системные методы лечения показали уровень ответов менее 1%. Хотя разница в общей выживаемости для двух групп пациентов не была статистически значимой (медиана

на 6,0 мес против 5,0 мес, $p = 0,2$), у ответивших на химиоэмболизацию пациентов ОВ была значительно больше, чем у пациентов, которые не отреагировали на нее (медиана 14,5 и 5,0 мес соответственно; $p = 0,003$), или у пациентов, которые получали внутривенную системную химиотерапию (медиана 14,5 и 5,0 мес соответственно; $p = 0,003$). Авторы пришли к выводу, что по сравнению с другими методами лечения химиоэмболизация продемонстрировала свою эффективность и должна быть методом выбора для пациентов с метастазами увеальной меланомы в печени [10].

К. Patel et al. были опубликованы результаты 2-й фазы исследования, включающего 30 пациентов, в лечении которых использовали 100 мг 1,3-бис (2-хлорэтил)-1-нитрозомочевины (BCNU) с Gelfoam [12]. BCNU был выбран из-за высоких темпов печеночной экстракции и эффективности в лечении меланомы. Медиана общей выживаемости в этом исследовании составила 5,2 мес (диапазон от 0,1 до 27,6 мес). Авторы объясняют такую короткую

ОВ включением всех пациентов, в том числе тех, которые не закончили даже один курс лечения из-за быстрого прогрессирования заболевания. Если бы эти пациенты были исключены, медиана общей выживаемости увеличилась бы до 7,4 мес (от 1,6 до 27,6 мес). Как и в исследовании G.M. Mavligit et al., общая выживаемость значительно различалась в зависимости от ответа на лечение. Пациенты, у которых удалось достичь полного или частичного ответа, имели общую выживаемость 21,9 мес (от 7,4 до 27,6 мес), пациенты со стабилизацией – 8,7 мес (от 2,9 до 14,4 мес), а пациенты с прогрессированием заболевания достигли общей выживаемости всего 3,3 мес (1,6–5,6 мес).

Также, по данным К. Patel et al., выживаемость и ответ на химиоэмболизацию были связаны с объемом метастазов в печени. У пациентов с объемом опухолевого поражения печени менее 20% ($n = 6$) уровень отклика (полный ответ + частичный ответ) был 33,3%, медиана ОВ 19 мес (диапазон от 3,8 до 27,6 мес). У пациентов с опухолевым поражением

более 20% ($n = 18$) уровень ответа составил 16,7%. Для пациентов с объемом опухоли 20–50% общая выживаемость составила 5,6 мес (от 0,1 до 14 мес), а для тех, кто имел более 50% опухолевой массы в печени ($n = 11$), медиана ОВ составила всего 2,1 мес (от 0,6 до 7,5 мес).

Таким образом, у пациентов с ограниченной распространенностью опухоли в печени (<20%) отмечены более высокая общая выживаемость и лучший ответ на лечение, чем у больных с более распространенным поражением. Следует отметить, что у 2 пациентов в этом исследовании с объемом опухолевого распространения более 50% зафиксирован значительный регресс метастазов в печени после химиоэмболизации. Пациенты с большим объемом опухоли, которые отреагировали на химиоэмболизацию, имели хороший общий статус, нормальный билирубин и обычную архитектуру сосудов печени. Поэтому авторы рекомендовали химиоэмболизацию с BCNU в качестве лечения при массивном поражении (более 50% опухолевого замещения) у пациентов с вышеперечисленными характеристиками [12]. Основываясь на этих результатах, авторы в течение нескольких лет использовали высокую дозу (200 мг) BCNU при лечении этой конкретной популяции пациентов и отметили обнадеживающие результаты – 22%-ную выживаемость спустя более 1 года после обработки обеих долей печени.

В исследовании W.L. Monsky et al. показано, что даже объем липиодола коррелирует с последующим некрозом опухоли, снижением в целом ее объема и выживаемостью пациента [18].

В 2007 г. T. Vogl et al. в своем исследовании (Гербе, Villepinte, Франция) оценили распространение и накопление в печени липиодола и ответ на лечение у 12 пациентов с метастазами в печени увеальной меланомы после химиоэмболизации с 10 мг/м² митомицина С и рассасывающихся

микросфер [14]. Пациенты, у которых была достигнута частичная ремиссия ($n = 3$) или стабилизация заболевания ($n = 5$), имели гиперваскулярные опухоли со значительным поглощением липиодола, в то время как у пациентов с относительно гиповаскулярными опухолями и минимальным поглощением липиодола чаще отмечалось прогрессирование заболевания ($n = 4$). Кроме того, медиана общей выживаемости у пациентов с частичным ответом на лечение была значительно больше, чем у тех, кто не ответил на химиоэмболизацию: 21 и 16,5 мес соответственно ($p < 0,01$).

K.V. Sharma et al. при выполнении химиоэмболизации использовали композицию с 50 мг цисплатина, 50 мг доксорубицина и 10 мг митомицина С с липиодомом с последующим введением либо Gelfoam, либо частиц поливинилового спирта, чтобы замедлить артериальный поток [19]. Из 20 пациентов у 13 (65%) была достигнута стабилизация, у 7 (35%) произошло прогрессирование заболевания. Медиана ОВ составила 271 день. Пациенты с опухолями узлового вида, по данным ангиографии, имели лучшую общую выживаемость, чем больные с рассыпным типом сосудов (медиана 750 и 109 дней соответственно; $p = 0,0002$). Авторы предположили, что ангиографические результаты и последующая выживаемость могут соответствовать биологическому профилю метастатической опухоли и что инфильтративная картина чаще наблюдается при более агрессивной опухоли.

Позднее той же группой авторов была проведена оценка ангиоархитектоники опухолей пациентов для прогнозирования выживаемости после химиоэмболизации [15]. Распределение пациентов было таким же, как и при их первоначальном исследовании: узловая модель с четко очерченными границами опухоли ($n = 11$) и диффузно инфильтративная ($n = 9$) модель распределения ме-

тастазов. По результатам исследования большая общая выживаемость отмечена у пациентов с узловым паттерном (в среднем 12,7 мес), чем с инфильтративной картиной заболевания (в среднем 3,7 мес). Кроме того, общая 1-летняя выживаемость у пациентов с узловым паттерном составила 58%, тогда как из пациентов с инфильтративным характером распределения 1 год не пережил никто. Авторы еще раз заключают, что ангиографический характер проявления метастазов в печени позволяет четко прогнозировать общую выживаемость после химиоэмболизации. В отличие от первоначального исследования (2008 г.) в настоящем исследовании для определения гистопатологических и генетических особенностей метастазов печени была проведена биопсия, и результаты ее впоследствии сравнили с типом распределения метастазов. Эпителиоидный тип, свидетельствующий о неблагоприятном прогнозе, был выявлен у 5 пациентов с инфильтративным рисунком и только у 1 пациента с узловым характером метастазов. Оценка генетических особенностей ($n = 9$) также продемонстрировала более агрессивное поведение опухолевых клеток у пациентов с инфильтративными опухолями. Делеция метастатического гена-супрессора на хромосоме 8p была отмечена у 4 пациентов с инфильтративным типом и ни у одного – с узловым паттерном метастазов. Хотя эти результаты не были статистически значимыми, для инфильтративного типа характерна тенденция к большей агрессивности с точки зрения гистопатологических и генетических особенностей, чем для узлового, что коррелирует с выживаемостью.

Другие исследователи также свидетельствуют об эффективности химиоэмболизации в лечении пациентов с метастазами увеальной меланомы в печени (см. таблицу) [8–16]. Согласно их оценке, общая выживаемость у пациентов после химиоэмболи-

зации была больше, чем у тех, кому она не проводилась.

За последние несколько лет появились сообщения об использовании для лечения пациентов с метастазами увеальной меланомы в печени микросфер с лекарственным покрытием, нагруженных иринотеканом или доксорубицином. Гранулы с лекарственным покрытием получают из гидрогеля поливинилового спирта, который был модифицирован с сульфонатными группами для контролируемой загрузки и доставки химиотерапевтических агентов. Таким образом, эмболизация сосудов опухоли сферами с лекарственным покрытием позволяет локально доставлять и длительно высвобождать цитотоксические лекарственные средства непосредственно в опухоль, одновременно оказывая ишемическое повреждение.

В 2009 г. G. Fiorentini et al. представили результаты 2-й фазы своих исследований, в которых использовался Иринотекан (100 мг) с микросферами для лечения 10 пациентов [20]. После химиоэмболизации у всех больных наблюдался частичный ответ на лечение (по данным RECIST). У 3 пациентов после ТАХЭ отмечен лучший ответ с уменьшением размера опухоли на 90%, у 3 наблюдалось уменьшение опухоли на 80% и у 4 – на 60–70%. Пациенты с ограниченным распространением опухоли

($\leq 25\%$ объема печени) в момент первой химиоэмболизации показали наибольший отклик на лечение (90%), пациенты с большей распространенностью опухоли ($\leq 75\%$ объема печени) продемонстрировали менее выраженный ответ на лечение. Медиана общей выживаемости составила 6,5 мес (от 4 до 9 мес). Восемь пациентов были живы на момент анализа. Два пациента с 60 и 75%-м распространением опухоли умерли после химиоэмболизации через 6 и 4 мес соответственно из-за прогрессирования заболевания.

В 2012 г. M. Venturini et al. опубликовали данные своего исследования, согласно которому ответ после лечения 5 пациентов микросферами с иринотеканом (100 мг) составил 80% [21]. При этом у 1 пациента был полный ответ, у 2 – частичный, у 1 достигнута стабилизация заболевания и у 1 произошло прогрессирование. Длительность последующего наблюдения варьировала от 8 до 13 мес (в среднем 10,6 мес). Все пациенты были живы на момент последнего наблюдения.

В США недавно была завершена вторая фаза многоцентрового клинического исследования, в рамках которого изучались результаты лечения 20 пациентов с метастатической увеальной меланомой печени с использованием микросфер DcBead, насыщенных доксорубицином. На основании полученных данных авторы

утверждают, что такое лечение в настоящее время является методом выбора для пациентов с более чем 50%-м поражением печени.

Таким образом, проблема лечения неоперабельных больных с метастатической увеальной меланомой печени не теряет своей актуальности. Многие вышеуказанные авторы в своих работах сообщают о клинических успехах трансартериальной химиоэмболизации при метастазах увеальной меланомы в печени, но их подход основан на эмпирических данных и предпочтениях в технике и комбинации препаратов конкретного специалиста. Несмотря на многолетний международный клинический опыт, до настоящего времени отсутствуют стандартные протоколы и сравнительные клинические испытания, демонстрирующие превосходство результатов одного конкретного химиотерапевтического средства над другим. В России имеются лишь единичные сообщения о применении ТАХЭ у больных с метастазами увеальной меланомы в печени [22, 23].

Очевидна необходимость проведения рандомизированных многоцентровых исследований для стандартизации подходов к лечению данной сложной категории пациентов.

Заключение

Рентгенохирургический или интервенционный радиологический метод химиоэмболизации

Сводные литературные данные о применении метода ТАХЭ в лечении больных увеальной меланомой при метастатическом поражении печени

Авторы исследования	Число пациентов	Препараты	ОВ ответивших, мес	ОВ не ответивших, мес	Медиана ОВ, мес
G.M. Mavligit et al. [8]	30	Cisplatin	14	6	11
M. Cantore et al. [9]	8	Carboplatin	–	–	15
A.Y. Bedikian et al. [10]	44	Cisplatin	14,5	5	6
T. Sato et al. [11]	14	Cisplatin	–	–	6,6
K. Patel et al. [12]	24	BCNU (100 мг)	21,9	3,3	5,2
P.E. Huppert et al. [13]	14	Cisplatin/Carboplatin	14,5	10	11,5
T. Vogl et al. [14]	12	Mitomycin C	21	16,5	21
P.N. Dayani et al. [15]	21	Mitomycin C, cisplatin, doxorubicin	12,7	3,7	7,6 (средн.)
S. Gupta et al. [16]	125	В основном cisplatin	15,8	6,1	6,7

Примечание. ОВ – общая выживаемость.

(ТАХЭ) позволяет создавать оптимальные возможности для эффективной доставки лекарственных средств и эмболизирующих частиц по артериям в пораженный орган, в данном случае в печень.

Данные об эффективности метода ТАХЭ в лечении изолированного неоперабельного поражения печени при увеальной меланоме, полученные в РОНЦ им Н.Н. Блохина в ходе представленного исследования, свидетельствуют о существенном увеличении показателя общей выживаемости по сравнению с группой исторического контроля, а также о его безопасности.

Представленные результаты дают основание для разработки новых стандартов лечения метастатической меланомы, сочетающих возможности системного воздействия и локальной трансартериальной химиоэмболизации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература / References

1. Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011; 118: 1881–5.
2. Бровкина А.Ф. Современные аспекты лечения меланом хориоидеи: проблемы, дискуссионные вопросы. *Вестник офтальмологии*. 2006; 1: 13–5. [Brovkina A.F. Modern aspects of treatment of choroidal melanomas: Problems, discussion questions. *Vestnik Oftalmologii*. 2006; 1: 13–5 (in Russ.).]
3. Sato T. Locoregional management of hepatic metastasis from primary uveal melanoma. *Semin. Oncol.* 2010; 37 (2): 127–38.
4. Shields C.L., Shields J.A. Ocular melanoma: relatively rare but requiring respect. *Clin. Dermatol.* 2009; 27 (1): 122–33.
5. Spagnolo F., Caltabiano G., Queirolo P. Uveal melanoma. *Cancer Treat. Rev.* 2012; 38 (5): 549–53.
6. Hsueh E.C., Essner R., Foshag L.J., Ye X., Wang H.J., Morton D.L. Prolonged survival after complete resection of metastases from intraocular melanoma. *Cancer*. 2004; 100 (1): 122–9.
7. Aoyama T., Mastrangelo M.J., Berd D. et al. Protracted survival after resection of metastatic uveal melanoma. *Cancer*. 2000; 89 (7): 1561–8.
8. Mavligit G.M., Charnsangavej C., Carrasco C.H., Patt Y.Z., Benjamin R.S., Wallace S. Regression of ocular melanoma metastatic to the liver after hepatic arterial chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge. *JAMA*. 1988; 260 (7): 974–6.
9. Cantore M., Fiorentini G., Aitini E. et al. Intra-arterial hepatic carboplatin-based chemotherapy for ocular melanoma metastatic to the liver. Report of a phase II study. *Tumori*. 1994; 80 (1): 37–9.
10. Bedikian A.Y., Legha S.S., Mavligit G. et al. Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver: a review of the M.D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors. *Cancer*. 1995; 76 (9): 1665–70.
11. Sato T., Nathan F.E., Berd D., Sullivan K., Mastrangelo M.J. Lack of effect from chemoembolization for liver metastasis from uveal melanoma. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1995; 14: 415.
12. Patel K., Sullivan K., Berd D. et al. Chemoembolization of the hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: results of a phase II study. *Melanoma Res.* 2005; 15 (4): 297–304.
13. Huppert P.E., Fierlbeck G., Pereira P. et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases in patients with uveal melanoma. *Eur. J. Radiol.* 2010; 74 (3): e38–e44.
14. Vogl T., Eichler K., Zangos S. et al. Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: local tumor control and survival. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2007; 133 (3): 177–84.
15. Dayani P.N., Gould J.E., Brown D.B., Sharma K.V., Linette G.P., Harbour J.W. Hepatic metastasis from uveal melanoma: angiographic pattern predictive of survival after hepatic arterial chemoembolization. *Arch. Ophthalmol.* 2009; 127 (5): 628–32.
16. Gupta S., Bedikian A.Y., Ahrar J. et al. Hepatic artery chemoembolization in patients with ocular melanoma metastatic to the liver: response, survival, and prognostic factors. *Am. J. Clin. Oncol.* 2010; 33 (5): 474–80.
17. Carrasco C.H., Wallace S., Charnsangavej C., Papadopoulos N.E.J., Patt Y.Z., Mavligit G.M. Treatment of hepatic metastases in ocular melanoma. Embolization of the hepatic artery with polyvinyl sponge and cisplatin. *JAMA*. 1986; 255 (22): 3152–4.
18. Monsky W.L., Kim I., Loh S. et al. Semiautomated segmentation for volumetric analysis of intratumoral Ethiodiol uptake and subsequent tumor necrosis after chemoembolization. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 195 (5): 1220–30.
19. Sharma K.V., Gould J.E., Harbour J.W. et al. Hepatic arterial chemoembolization for management of metastatic melanoma. *Am. J. Roentgenol.* 2008; 190 (1): 99–104.
20. Fiorentini G., Aliberti C., Del Conte A. et al. Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. *In Vivo*. 2009; 23 (1): 131–7.
21. Venturini M., Pilla L., Agostini G. et al. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads preloaded with irinotecan as a first-line approach in uveal melanoma liver metastases: tumor response and predictive value of diffusion-weighted MR imaging in five patients. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2012; 23 (7): 937–41.
22. Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Мартынков Д.В., Демидов Л.В., Утяшев И.А., Орлова К.В. Трансартериальная химиоэмболизация при метастазах меланомы в печени. Материалы 19 Российского онкологического конгресса. 17–19 ноября 2015 г. Москва. М.; 2015: 270. [Dolgushin B.I., Kosyrev V.Yu., Martynkov D.V., Demidov L.V., Utyashev I.A., Orlova K.V. Transarterial chemoembolization for metastatic uveal melanoma in the liver: Materials 19 Russian cancer congress. Moscow, November 17–19, 2015. Moscow; 2015: 270 (in Russ.).]
23. Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Мартынков Д.В. Метастазы меланомы в печени: возможности трансартериальной химиоэмболизации: Материалы 9 научно-практической конференции «Интервенционная радиология в онкологии». 29 мая 2016 г. Москва. М.; 2016. [Dolgushin B.I., Kosyrev V.Yu., Martynkov D.V. Melanoma metastases in the liver: Transarterial chemoembolization opportunities: Materials 9 of Scientifically-practical conference "Interventional radiology in oncology". Moscow, May 29, 2016. Moscow; 2016 (in Russ.).]

Поступила 07.06.2016

Принята к печати 27.06.2016