Комплексное лечение метастазов колоректального рака *Comprehensive treatment of colorectal cancer metastases*

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019437-44>

Метастазы колоректального рака в печени, не контролируемые системной химиотерапией: роль внутриартериальной химиотерапии

Поликарпов А.А. *, Таразов П.Г., Кагачева Т.И., Боровик В.В., Козлов А.В., Гранов Д.А.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова»
Минздрава России; 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70,
Российская Федерация

Цель. Определить эффективность внутриартериальной химиотерапии в лечении больных с нерезектабельными колоректальными метастазами в печени, резистентными к системной химиотерапии.

Материал и методы. Представлены результаты лечения 64 пациентов за 2011–2018 гг. До госпитализации системная химиотерапия была признана неэффективной у 58 пациентов и прекращена у 6 больных ввиду токсичности III–IV степени в среднем через 10 мес. Для регионарной химиотерапии применяли препараты, которые были наиболее эффективны при системной химиотерапии. При отсутствии эффекта от любых схем выбирали монотерапию митомицином С. Химиоинфузию в печеночную артерию проводили при гиповаскулярных метастазах. Курсовая доза для 5-фторурацила составляла 4–6 г, митомицина С – 15–20 мг, оксалиплатина – 150–200 мг, иринотекана – 160–200 мг. При гипervasкулярных метастазах использовали масляную химиоэмболизацию печеночной артерии селективным введением суспензии химиопрепарата в липидоле: митомицина С 10–20 мг, иринотекана 160–200 мг, доксорубина 50–80 мг с окклюзией опухолевых сосудов гемостатической губкой. Сочетание химиоэмболизации и химиоинфузии осуществляли при сложных анатомических вариантах отхождения печеночных артерий.

Результаты. Всего осуществили 238 циклов внутриартериальной химиотерапии (от 2 до 16, в среднем 3,7 у больного). Тяжелых осложнений и летальных исходов не было. Время до наступления прогрессирования после начала регионарной химиотерапии составило 11,7 мес в обеих группах. Медиана выживаемости от начала первого цикла системного лекарственного лечения при синхронных метастазах составила 22 мес, при метастазах – 23 мес.

Заключение. Предварительные результаты свидетельствуют о перспективности внутриартериальной химиотерапии в лечении пациентов с химиорезистентными метастазами колоректального рака в печени: методы позволяют контролировать рост опухоли в течение одного года после прерывания системной химиотерапии.

Ключевые слова: печень, метастазы колоректального рака, внутриартериальная химиотерапия, химиоэмболизация, химиорезистентность

Ссылка для цитирования: Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Кагачева Т.И., Боровик В.В., Козлов А.В., Гранов Д.А. Метастазы колоректального рака в печени, не контролируемые системной химиотерапией: роль внутриартериальной химиотерапии. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (4): 37–44. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019437-44>

Благодарность. Авторы выражают благодарность за ведение пациентов и выполнение процедур врачам отделения ангиографии и интервенционной радиологии Моисеенко Андрею Викторовичу, Коровиной Яне Вячеславовне, Олещуку Никите Витальевичу и Полехину Алексею Сергеевичу.

Авторы указывают на отсутствие конфликта интересов.

Intraarterial chemotherapy in treatment of unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy

Polikarpov A.A. *, Tarazov P.G., Kagacheva T.I., Borovik V.V., Kozlov A.V., Granov D.A.

Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies; 70, Leningradskaya str.,
Pesochny, 197758, S.-Petersburg, Russian Federation

Aim. To estimate the effectiveness of intraarterial chemotherapy in treatment of patients with unresectable colorectal liver metastases resistant to systemic chemotherapy.

Materials and methods. Between 2011 and 2018, 64 patients were treated. Previously performed 3–35 cycles of

systemic chemotherapy was assessed as ineffective in 58 and discontinued in 6 patients because of grade III–IV toxicity. The most effective cytostatics previously used in systemic chemotherapy was used for intraarterial therapy. In the absence of effective drugs, monotherapy with Mitomycin C was done. For hypovascular metastases hepatic arterial infusion was performed using 4–6 g 5-fluorouracil, 15–20 mg Mitomycin C, 150–200 mg Oxaliplatin or 160–200 mg Irinotecan per cycle. For hypervascular metastases was used oily chemoembolization included selective infusion of suspension consisted of Lipiodol with Mitomycin C 10–20 mg or Irinotecan 160–200 mg or Doxorubicin 50–80 mg followed by occlusion of feeding arteries with gelfoam. Combination TACE + HAI was performed in anatomical variants of hepatic artery.

Results. We performed 238 cycles of intraarterial chemotherapy (from 2 to 16, average 3,7 per patient). There were no major complications and mortality. Progression-free survival after the intraarterial chemotherapy was 11.7 months. The median survival from the start of first cycle of systemic chemotherapy was 22 mo. in group patients with synchronous and 23 mo. with metachronous metastases.

Conclusion. Preliminary results show promising intraarterial chemotherapy for treatment of patients with chemo-resistant colorectal liver metastases. The application of the method makes it possible to reduced tumor growth for one year after interruption of systemic chemotherapy.

Keywords: liver, colorectal cancer metastases, intraarterial chemotherapy, chemoembolization, chemoresistance

For citation: Polikarpov A.A., Tarazov P.G., Kagacheva T.I., Borovik V.V., Kozlov A.V., Granov D.A. Intraarterial chemotherapy in treatment of unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (4): 37–44. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019437-44>

Acknowledgments. The authors wish to express their gratitude for the treatment of the patients and carrying out the procedure to the physicians of the Department of Angiography and Interventional Radiology Andrey V. Moiseenko, Yana V. Korovina, Nikita V. Oleshchuk and Aleksey S. Polekhin.

There is no conflict of interests.

● Введение

Синхронные или метакронные метастазы в печени выявляют у 50% пациентов, перенесших операцию по поводу колоректального рака (КРР). У половины из них метастазы оказываются причиной смерти. Единственным методом, позволяющим добиться продолжительной выживаемости, является резекция печени. Однако к моменту диагностики операция возможна лишь у 5–10% больных, тогда как остальные пациенты подлежат паллиативному или симптоматическому лечению [1–3].

В настоящее время системная химиотерапия (СХТ) остается основным специфическим методом паллиативной терапии КРР. Современные схемы позволяют добиться медианы выживаемости 18–22 мес. Однако в ряде ситуаций СХТ является неэффективной или крайне токсичной для пациентов, что вынуждает онкологов прекращать специфическое лечение [4–6].

Внутриартериальная химиотерапия (ВАХТ) успешно применяется в лечении больных с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой и метастазами нейроэндокринных опухолей в печени [7]. Имеются публикации об эффективности этих вмешательств и у пациентов с метастазами КРР в печени, однако они используются в основном в первой линии терапии [8–10]. Возможности ВАХТ у больных при неэффективности СХТ не изучены [11].

Цель исследования — определить безопасность и эффективность ВАХТ в лечении больных с метастазами КРР в печени, не контролируемые СХТ.

● Материал и методы

Ежегодно в ФГБУ “РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова” получают комбинированное лечение 50 первичных пациентов с метастазами КРР в печени. В настоящей работе представлены результаты лечения 64 пациентов (2011–2018) с нерезектабельными метастазами КРР в печени, резистентными к СХТ. Возраст больных варьировал от 18 до 85 лет. В 37 наблюдениях выявлено синхронное поражение печени, в 27 — метакронное. Протокол включения пациентов в ретроспективное исследование состоял из следующих пунктов:

1. Морфологическое подтверждение на основании данных пункционной ($n = 27$) или операционной ($n = 37$) биопсии.

2. Наличие нерезектабельных метастазов — множественных (от 2 до 20) новообразований в обеих долях, занимающих от 20 до 60% объема печени.

3. Отсутствие предшествующих вмешательств: радиочастотной абляции (РЧА), микроволновой абляции, резекций печени.

4. Резистентность к системной химиотерапии: не менее двух линий СХТ и (или) таргетной терапии в специализированных онкологических медицинских учреждениях; ввиду неэффективности или токсичности лечение прекращено.

5. Отсутствие противопоказаний к ВАХТ в виде внепеченочного распространения опухоли, объема поражения более 70% печени, тромбоза ствола или основных ветвей воротной вены, коагулопатии, выраженного нарушения функции почек.

6. Достаточные функциональные резервы печени: повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы не более чем в два раза; уровень билирубина <50 мкмоль/л; отсутствие клинически значимого цирроза печени.

До поступления в РНЦРХТ всем больным в других специализированных онкологических лечебных учреждениях проводили СХТ, которая была признана неэффективной у 58 больных и прекращена у 6 ввиду токсичности III–IV степени по критериям СТС NCIC (2004). Из них 37 больных с синхронными метастазами КРР в печени получили от 3 до 35 (в среднем 7) циклов СХТ с добавлением в 11 наблюдениях таргетной терапии. Лечение признано неэффективным и прекращено в среднем через 7,2 мес. У 27 больных с метасинхронными метастазами осуществили от 3 до 22 (в среднем 6) циклов СХТ с добавлением таргетной терапии 14 пациентам. Химиорезистентность развилась в среднем через 12,5 мес.

Выполняли МСКТ органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным контрастированием, которая являлась основным методом определения объема внутрипеченочного поражения и оценки эффективности проводимых миниинвазивных радиологических процедур. Для исключения костных метастазов выполняли сцинтиграфию скелета с использованием изотопа технеция-99.

Для внутриартериальной химиотерапии использовали лекарственные противоопухолевые препараты, которые показывали эффективность при СХТ. При отсутствии таковых выбирали монотерапию препаратом митомидин С. Использовали 2/3 системной дозы. Медленное прогрессирование заболевания не считали показанием к смене цитостатика.

Рентгенэндоваскулярные вмешательства выполняли с помощью цифровых ангиографических комплексов Infinix (Toshiba, Япония) и Artis Zee (Siemens, Германия). Под местной анестезией осуществляли катетеризацию бедренной артерии по Сельдингеру. Использовали различные модификации висцеральных катетеров и проводников фирм Cook, Cordis (США), Terumo (Япония). Выбор в пользу той или иной методики ВАХТ осуществляли после диагностической ангиографии, данные которой позволяли получить важную информацию, необходимую для успешного выполнения лечебной процедуры. Анализировали анатомию печеночной артерии, коллатеральное кровоснабжение органа, техническую возможность селективной катетеризации, особенности злокачественной опухоли (локализацию, распространенность, васкуляризацию, наличие артерио-портальных шунтов, состояние воротной вены). Рентгенэндоваскулярные процедуры осуществляли 4–6 раз в год

в зависимости от общего состояния пациента, результатов объективного обследования, появления или отсутствия противопоказаний к лечению.

Химиоинфузию в печеночную артерию (ХИПА) при типичной артериальной анатомии применяли при гиповаскулярных метастазах. Добивались такого положения катетера, чтобы химиотерапевтический препарат равномерно поступал во все ветви собственной печеночной артерии без рефлюкса во внеорганные сосуды. При возникновении рефлюкса в желудочно-двенадцатиперстную артерию осуществляли ее “перераспределительную” эмболизацию металлическими спиралями Mreye, Nial и Trufill (Cordis, Cook, США). Цитостатики вводили, как правило, в 100–400 мл физиологического раствора в течение 2–4 ч или с помощью инфузомата (Terumo, Япония) за 18–36 ч. Курсовая доза для 5-фторурацила составляла 4–6 г, митомидин С — 15–20 мг, оксалиплатин — 150–200 мг, иринотекан — 160–200 мг.

Масляную химиоэмболизацию печеночной артерии (МХЭПА) выполняли при гиперваскулярных метастазах. После селективной катетеризации в печеночную артерию под рентгеноскопическим контролем вводили суспензию химиопрепарата в масляном контрастном средстве (Lipiodol Ultrafluid, Guerbet Lab., Франция). Выбирали дозу одного из цитостатиков: митомидин С 10–20 мг, иринотекан 160–200 мг, доксорубин 50–80 мг, которые растворяли в смеси 1:5 дистиллированной воды и 60% контрастного вещества, добываясь удельного веса, сравнимого с липиодолом, для лучшего смешивания сред. К указанному раствору добавляли 6–15 мл липиодола и готовили суспензию встряхиванием шприца в течение 5–8 мин. После выполнения химиоэмболизации осуществляли дополнительное введение аутогемостатиков, частиц мелко нарезанной (1 × 1 мм) гемостатической губки до окклюзии питающей артерии.

МХЭПА и ХИПА осуществляли при сложных анатомических вариантах отхождения печеночных артерий (аберрантные печеночные артерии от верхней брыжеечной, левой желудочной, желудочно-двенадцатиперстной и чревной артерии), когда технически было невозможно выполнить химиоэмболизацию всех сосудов, питающих опухоль. Как правило, выполняли МХЭПА основной печеночной артерии, кровоснабжающей большую часть опухоли, после чего катетер оставляли для ХИПА в общей печеночной артерии или чревном стволе.

Эффект оценивали по рекомендациям ВОЗ (Женева, 1979) и критериям RECIST (2000) через 1 мес после терапии. При статистической обработке результатов определяли медиану выживаемости, а также средние арифметические величины

ны и квадратичные отклонения ($M \pm \sigma$). Среднюю продолжительность жизни (СПЖ) рассчитывали по умершим, а общую выживаемость — по всем больным методом Каплана—Майера.

● Результаты

Всего осуществили 154 цикла ВАХТ 37 пациентам с синхронными (от 2 до 16, в среднем 4,2) и 84 цикла 27 пациентам с метастазами метастазами (от 2 до 12, в среднем 3,1). Серьезных осложнений и летальных исходов не было. Постэмболизационный синдром наблюдали у 6 (9%) пациентов, устранили в течение 3–5 сут консервативной терапией. Не было зафиксировано ни одного наблюдения тяжелой гематологической токсичности, потребовавшей прекращения терапии.

По данным МСКТ, через 1 мес после ВАХТ полного ответа на лечение не отмечено. Частичный ответ получен у 15 (23%) больных, стабилизация роста опухоли выявлена у 30 (47%). В остальных 19 (30%) наблюдениях имело место прогрессирование заболевания. Время до наступления прогрессирования и прекращения ВАХТ составило 11,7 мес в обеих группах.

СПЖ больных с синхронными метастазами от начала первого цикла СХТ составила $23,3 \pm 2,7$ мес (медиана — 22 мес), пациентов с метастазами метастазами — $22,4 \pm 2,3$ мес (медиана — 23 мес). Показатели общей выживаемости представлены на рисунке.

● Обсуждение

Лечение пациентов с нерезектабельными метастазами КРР в печени является одной из самых сложных задач современной клинической онкологии [1, 3, 12]. Хирургическая резекция возможна лишь в отдельных наблюдениях локализованного поражения. Одна из причин малой резектабельности — поздняя диагностика поражения печени [2, 8, 13, 14]. По данным клиники, резектабельные метастазы в печени при поступлении выявляют лишь у 10% больных, остальные 90% пациентов подлежат только паллиативной терапии.

Традиционная СХТ у многих пациентов с метастазами КРР в печени сопровождается системной токсичностью. Применение современных цитостатиков позволяет достичь медианы выживаемости 16–22 мес, однако при этом нейтропения наблюдается у 65% больных, тяжелая диарея — у 34%, периферическая нейротоксичность — у 12% [4, 6, 15]. Кроме того, у ряда пациентов возникает резистентность опухоли к СХТ и лечебного эффекта не наступает. Онкологи вынуждены прекращать СХТ и проводить только таргетную или симптоматическую терапию у 10–20% пациентов, при этом СПЖ составляет всего 4–6 мес [5, 14, 16].

Из рентгенэндоваскулярных методов при нерезектабельных метастазах КРР наиболее распространенной является ХИПА, рациональность которой обусловлена созданием высокой кон-

Рисунок. Диаграмма. Общая выживаемость пациентов с синхронными и метастазами КРР в печени от начала первого цикла СХТ. М — метастазами метастазами; S — синхронные метастазы.

Figure. Diagram. The overall survival of patients with metachronous and synchronous colorectal liver metastases from the starting of the first cycle of system chemotherapy, mo.

центрации химиопрепарата в опухоли. Так называемый эффект первого прохождения обеспечивает экстракцию 50% химиопрепарата в органе-мишени. Соответственно уменьшается и системная токсичность [9, 17]. Неплохие результаты ХИПА у пациентов с изолированными метастазами КРР в печени демонстрируют многие авторы, медиана выживаемости достигает 20 мес [18, 19]. При МХЭПА цитостатик, смешанный с липидолом или растворенный в насыщаемых сферах, длительно задерживается в опухолевых сосудах. Процедуру осуществляют при гиперваскулярных метастазах и сложных вариантах анатомии печеночной артерии, когда невозможно осуществить ХИПА [7–10].

Эти методы в качестве первой линии терапии включены в клинические рекомендации ряда национальных онкологических и хирургических обществ для пациентов с нерезектабельными метастазами КРР в печени [18, 19]. Однако исследований по применению ВАХТ в лечении химиорезистентных метастазов крайне мало и результаты их противоречивы. Исследователи сообщали об ответе на химиоэмболизацию иринотеканом и (или) митомидином С с липидолом в 66% наблюдений, при этом медиана выживаемости составила всего 14,3 мес от начала ВАХТ [20]. Другие авторы достигли общей медианы выживаемости 20 мес от начала СХТ и продолжения ХИПА у пациентов с наступившей резистентностью [17]. В другом исследовании ХЭПА у пациентов с неконтролируемыми метастазами КРР позволила продлить общую выживаемость на 12,6 мес, а при ХЭПА в сочетании с РЧА — на 25,8 мес [11].

Мы исследовали группу пациентов, которым было официально отказано в продолжении СХТ вследствие ее неэффективности ($n = 58$) или высокой токсичности ($n = 6$). Среднее время наступления резистентности составило 7 и 12,5 мес от начала лечения пациентов с синхронными и метасинхронными метастазами соответственно. Применение ВАХТ привело к частичному ответу или стабилизации опухолевого процесса у 70% больных. Прекращение регионарной химиотерапии ввиду побочных эффектов или осложнений не потребовалось ни в одном наблюдении. Достигнута СПЖ 23 мес, что в целом соответствует данным литературы [6, 9, 11, 19–22].

● Заключение

Проведенное исследование свидетельствует о перспективности применения рентгенэндоваскулярных методов в лечении больных с химиорезистентными метастазами КРР в печени, увеличивая выживаемость их в среднем на один год от момента прекращения СХТ. Роль ВАХТ у таких больных требует дальнейшего изучения. Объективно не определена степень химиорези-

стентности, возможность возобновления СХТ после некоторого перерыва, недостаточно изучены показатели выживаемости пациентов без специфического лечения. Улучшения результатов лечения следует ожидать от комбинации ВАХТ с методами локальной деструкции метастазов, а также достижений онкофармакологии.

Участие авторов

Поликарпов А.А. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание текста.

Таразов П.Г. — концепция и дизайн исследования, редактирование.

Кагачева Т.И. — сбор и обработка материала.

Боровик В.В. — сбор и обработка материала.

Козлов А.В. — сбор и обработка материала.

Гранов Д.А. — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors participation

Polikarpov A.A. — concept and design of the study, statistical analysis, writing text.

Tarazov P.G. — concept and design of the study, editing.

Kagacheva T.I. — collection and analysis of data.

Borovik V.V. — collection and analysis of data.

Kozlov A.V. — collection and analysis of data.

Granov D.A. — editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

● Список литературы

1. Алиев В.А., Барсуков Ю.Ю., Николаев А.В. Колоректальный рак с синхронными отдаленными метастазами: обоснование циторедуктивных операций и перспектив — взгляд хирурга. Онкологическая колопроктология. 2012; 4: 15–20.
2. Горчаков С.В., Правосудов И.В., Васильев С.В., Олейник В.В., Оношко М.В., Попов Д.Е. Современные подходы к лечению больных колоректальным раком с метастазами в печень. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2015; 3: 55–68.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена. М., 2017. 250 с.
4. Трякин А.А., Артамонова Е.В., Болотина Л.В. Колоректальный рак. RUSSCO, 2016. С. 266–285.
5. Adenis A., de la Fouchardiere C., Paule B., Burtin P., Tougeron D., Wallet J., Dourthe L.M., Etienne P.L., Mineur L., Clisant S., Phelip J.M., Kramar A., Andre T. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer*. 2016; 16 (7): 412–420. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2440-9>
6. Ychou M., Viret F., Kramar A., Desseigne F., Mitry E., Guimbaud R., Delpero J.R., Rivoire M., Quenet F., Portier G., Nordlinger B. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin,

- irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008; 62 (2): 195–201.
7. Гранов А.М., Давыдов М.И. Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии). Под ред. Таразова П.Г., Гранова Д.А. 2-е изд., доп. СПб., 2013. 546 с.
 8. Bhutiani N., Martin R.C. Transarterial therapy for colorectal liver metastases. *Surg. Clin. North. Am.* 2016; 96 (2): 369–391. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2015.12.003>
 9. Bhutiani N., Akinwande O., Martin R. Efficacy and toxicity of hepatic intra-arterial drug-eluting (Irinotecan) bead (DEBIRI) therapy in Irinotecan-refractory unresectable colorectal liver metastases. *World J. Surg.* 2016; 40 (5): 1178–1190. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3386-9>
 10. Scevola G., Loreni G., Rastelli M., Sposato S., Ramponi S., Miele V. Third-line treatment of colorectal liver metastases using DEBIRI chemoembolization. *Med. Oncol.* 2017; 34 (3): 37–41. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0890-9>
 11. Vogl T.J., Lahrso M., Albrecht M.H., Hammerstingl R., Thompson Z.M., Gruber-Rouh T. Survival of patients with non-resectable, chemotherapy-resistant colorectal cancer liver metastases undergoing conventional lipiodol-based transarterial chemoembolization (cTACE) palliatively versus neoadjuvantly prior to percutaneous thermal ablation. *Eur. J. Radiol.* 2018; 102 (5): 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.03.015>
 12. Gennari L., Doci R., Bozzetti F., Veronesi U. Proposal for a clinical classification of liver metastases. *Tumori.* 1982; 68 (5): 443–449.
 13. Konopke R., Roth J., Volk A., Pistorius S., Folprecht G., Zoepfel K., Schuetze C., Laniado M., Saeger H., Kersting S. Colorectal liver metastases: an update on palliative treatment options. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2012; 21 (1): 83–91.
 14. Schiorgens T.S., von Einem J., Thomas M.N. Multidisciplinary treatment of colorectal liver metastases. *Minerva Med.* 2017; 108 (6): 527–546. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.17.05371-X>
 15. Fiorentini G., Aliberti C., Sarti D., Coschiera P., Tilli M., Mulazzani L., Giordani P., Graziano F., Gonzalez A.M., Marcos R.G., Mugnoz F.G., Cantore M., Ricci S., Catalano V., Mambrini A. Locoregional therapy and systemic cetuximab to treat colorectal liver metastases. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2015; 15 (6): 47–54. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v7.i6.47>
 16. van Hazel G., Pavlakos N., Goldstein D., Olver I.N., Tapner M.J., Price D., Bower G.D., Briggs G.M., Rossleigh M.A., Taylor D.J., George J. et al. Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (25): 4089–4095. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.8116>
 17. Cercek A., Boucher T., Gluskin J., Aguiló A., Chou J.F., Connell L.C., Capanu M., Reidy-Lagunes D., D'Angelica M., Kemeny N.E. Response rates of hepatic arterial infusion pump therapy in patients with metastatic colorectal cancer liver metastases refractory to all standard chemotherapies. *J. Surg. Oncol.* 2016; 114 (6): 655–663. <https://doi.org/10.1002/jso.24399>
 18. Arai Y., Aoyama T., Inaba Y., Okabe H., Ihaya T., Kichikawa K., Ohashi Y., Sakamoto J., Oba K., Saji S. Phase II study on hepatic arterial infusion chemotherapy using percutaneous catheter placement techniques for liver metastases from colorectal cancer (JFMC28 study). *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2015; 11 (1): 41–48. <https://doi.org/10.1111/ajco.12324>
 19. Massmann A., Rodt T., Marquardt S., Seidel R., Thomas K., Wacker F., Richter G.M., Kauczor H.U., Buecker A., Pereira P.L., Sommer C.M. Transarterial chemoembolization (TACE) for colorectal liver metastases – current status and critical review. *Langenbeck's Arch. Surg.* 2015; 400 (6): 641–659. <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1308-9>
 20. Gruber-Rouh T., Naguib N., Eichler K., Naguib N.N., Beeres M., Langenbach M., Vogl T.J. Transarterial chemoembolization of unresectable systemic chemotherapy-refractory liver metastases from colorectal cancer: long-term results over a 10-year period. *Int. J. Cancer.* 2014; 134 (5): 1225–1231. <https://doi.org/10.1159/000488644>
 21. Goi T., Naruse T., Kimura Y., Morikawa M., Koneri K., Yamaguchi A. Hepatic artery infusion therapy is effective for chemotherapy-resistant liver metastatic colorectal cancer. *World J. Surg. Oncol.* 2015; 13 (9): 296. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0704-5>
 22. Zervoudakis A., Boucher T., Kemeny N. Treatment options in colorectal liver metastases: hepatic arterial infusion. *Visc. Med.* 2017; 33 (1): 47–53. <https://doi.org/10.1159/000454693>

References

1. Aliev V.A., Barsukov Y.Y., Nikolaev A.V. Colorectal cancer with synchronous distant metastases: rationale for cytoreductive surgery and its perspectives – a surgeon's view. *Oncological Coloproctology.* 2012; 4: 15–20. (In Russian)
2. Gorchakov S.V., Pravosudov I.V., Vasil'ev S.V., Oleynic V.V., Onoshko M.V., Popov D.E. Modern approaches to treatment of colorectal cancer patients with liver metastases. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine.* 2015; 3: 55–68. (In Russian)
3. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality)]. Moscow Research Cancer Institute named after P.A. Herzen. Moscow, 2017. 250 p. (In Russian)
4. Tryakin A.A., Artamonova E.V., Bolotina L.V. *Kolorektal'nyj rak* [Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the Russian Society of Clinical Oncology]. RUSSCO, 2016. P. 266–285. (In Russian)
5. Adenis A., de la Fouchardiere C., Paule B., Burtin P., Tougeron D., Wallet J., Dourthe L.M., Etienne P.L., Mineur L., Clisant S., Philip J.M., Kramar A., Andre T. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer.* 2016; 16 (7): 412–420. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2440-9>
6. Ychou M., Viret F., Kramar A., Desseigne F., Mitry E., Guimbaud R., Delperio J.R., Rivoire M., Quenet F., Portier G., Nordlinger B. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008; 62 (2): 195–201.
7. Гранов А.М., Давыдов М.И. *Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии)* [Interventional radiology in oncology (ways of development and technology)]. Tarazov P.G., Granov D.A., eds. 2nd ed., add. Saint Petersburg, 2013. 546 p. (In Russian)
8. Bhutiani N., Martin R.C. Transarterial therapy for colorectal liver metastases. *Surg. Clin. North. Am.* 2016; 96 (2): 369–391. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2015.12.003>

9. Bhutiani N., Akinwande O., Martin R. Efficacy and toxicity of hepatic intra-arterial drug-eluting (Irinotecan) bead (DEBIRI) therapy in Irinotecan-refractory unresectable colorectal liver metastases. *World J. Surg.* 2016; 40 (5): 1178–1190. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3386-9>
10. Scevola G., Loreni G., Rastelli M., Sposato S., Ramponi S., Miele V. Third-line treatment of colorectal liver metastases using DEBIRI chemoembolization. *Med. Oncol.* 2017; 34 (3): 37–41. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0890-9>
11. Vogl T.J., Lahrso M., Albrecht M.H., Hammerstingl R., Thompson Z.M., Gruber-Roh T. Survival of patients with non-resectable, chemotherapy-resistant colorectal cancer liver metastases undergoing conventional lipiodol-based transarterial chemoembolization (cTACE) palliatively versus neoadjuvantly prior to percutaneous thermal ablation. *Eur. J. Radiol.* 2018; 102 (5): 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.03.015>
12. Gennari L., Doci R., Bozzetti F., Veronesi U. Proposal for a clinical classification of liver metastases. *Tumori.* 1982; 68 (5): 443–449.
13. Konopke R., Roth J., Volk A., Pistorius S., Folprecht G., Zoephel K., Schuetze C., Laniado M., Saeger H., Kersting S. Colorectal liver metastases: an update on palliative treatment options. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2012; 21 (1): 83–91.
14. Schiergus T.S., von Einem J., Thomas M.N. Multidisciplinary treatment of colorectal liver metastases. *Minerva Med.* 2017; 108 (6): 527–546. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.17.05371-X>
15. Fiorentini G., Aliberti C., Sarti D., Coschiera P., Tilli M., Mulazzani L., Giordani P., Graziano F., Gonzalez A.M., Marcos R.G., Mugnoz F.G., Cantore M., Ricci S., Catalano V., Mambrini A. Locoregional therapy and systemic cetuximab to treat colorectal liver metastases. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2015; 15 (6): 47–54. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v7.i6.47>
16. van Hazel G., Pavlakos N., Goldstein D., Olver I.N., Tapner M.J., Price D., Bower G.D., Briggs G.M., Rossleigh M.A., Taylor D.J., George J. et al. Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2009; 7 (25): 4089–4095. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.8116>
17. Cercek A., Boucher T., Gluskin J., Aguiló A., Chou J.F., Connell L.C., Capanu M., Reidy-Lagunes D., D'Angelica M., Kemeny N.E. Response rates of hepatic arterial infusion pump therapy in patients with metastatic colorectal cancer liver metastases refractory to all standard chemotherapies. *J. Surg. Oncol.* 2016; 114 (6): 655–663. <https://doi.org/10.1002/jso.24399>
18. Arai Y., Aoyama T., Inaba Y., Okabe H., Ihaya T., Kichikawa K., Ohashi Y., Sakamoto J., Oba K., Saji S. Phase II study on hepatic arterial infusion chemotherapy using percutaneous catheter placement techniques for liver metastases from colorectal cancer (JFMC28 study). *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2015; 11 (1): 41–48. <https://doi.org/10.1111/ajco.12324>
19. Massmann A., Rodt T., Marquardt S., Seidel R., Thomas K., Wacker F., Richter G.M., Kauczor H.U., Bücker A., Pereira P.L., Sommer C.M. Transarterial chemoembolization (TACE) for colorectal liver metastases – current status and critical review. *Langenbeck's Arch. Surg.* 2015; 400 (6): 641–659. <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1308-9>
20. Gruber-Roh T., Naguib N., Eichler K., Naguib N.N., Beeres M., Langenbach M., Vogl T.J. Transarterial chemoembolization of unresectable systemic chemotherapy-refractory liver metastases from colorectal cancer: long-term results over a 10-year period. *Int. J. Cancer.* 2014; 134 (5): 1225–1231. <https://doi.org/10.1159/000488644>
21. Goi T., Naruse T., Kimura Y., Morikawa M., Koneri K., Yamaguchi A. Hepatic artery infusion therapy is effective for chemotherapy-resistant liver metastatic colorectal cancer. *World J. Surg. Oncol.* 2015; 13 (9): 296. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0704-5>
22. Zervoudakis A., Boucher T., Kemeny N. Treatment options in colorectal liver metastases: hepatic arterial infusion. *Visc. Med.* 2017; 33 (1): 47–53. <https://doi.org/10.1159/000454693>

Сведения об авторах [Authors info]

Поликарпов Алексей Александрович — доктор мед. наук, врач отделения ангиографии, профессор кафедры радиологии и хирургических технологий ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>. E-mail: pol1110@mail.ru

Таразов Павел Гадельгараевич — доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением ангиографии ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0001-9190-116X>. E-mail: tarazovp@mail.ru

Кагачева Татьяна Игоревна — врач отделения ангиографии ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0003-3323-7576>. E-mail: tatiana.kagacheva@mail.ru

Боровик Владимир Владимирович — канд. мед. наук, главный врач клиники “ФГБУ РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0002-8415-946X>. E-mail: borovik1968@yandex.ru

Козлов Алексей Владимирович — канд. мед. наук, врач отделения ангиографии ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0002-6878-6762>. E-mail: av_kozlov@mail.ru

Гранов Дмитрий Анатольевич — член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, научный руководитель ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>. E-mail: dmitriigranov@gmail.com

Для корреспонденции*: Поликарпов Алексей Александрович — 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” МЗ РФ, Российская Федерация. Тел.: 8-812-596-87-66. Факс: 8-812-596-67-05. E-mail: pol1110@mail.ru

Aleksey A. Polikarpov – Doct. of Sci. (Med.), Physician of the Department of Angiography, Professor, Granov Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>. E-mail: pol1110@mail.ru

Pavel G. Tarazov – Doct. of Sci. (Med.), Head of the Department of Angiography, Professor, Granov Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-9190-116X>. E-mail: tarazovp@mail.ru

Tatiana I. Kagacheva – Physician of the Department of Angiography of the Granov Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-3323-7576>.

E-mail: tatiana.kagacheva@mail.ru

Vladimir V. Borovik – Cand. of Sci. (Med.), Chief Physician of the Clinic of the Granov Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-8415-946X>.

E-mail: borovik1968@yandex.ru

Aleksey V. Kozlov – Cand. of Sci. (Med.), Physician of the Department of Angiography of the Granov Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-6878-6762>.

E-mail: av_kozlov@mail.ru

Dmitriy A. Granov – Doct. of Sci. (Med.), Corresponding Member of RAS, Professor, Scientific Director of the Granov Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>. E-mail: dmitriigranov@gmail.com

For correspondence *: Alexei A. Polikarpov – 70, Leningradskaya str., Pesochny, Granov Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation. Phone: +7-812-596-87-66. Fax: +7-812-596-67-05. E-mail: pol1110@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 17.07.2019.

Received 17 July 2019.

Принята к публикации 10.09.2019.

Accepted for publication 10 September 2019.