

## РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

**М.В. Юткин, А.А. Поликарпов, П.Г. Таразов, И.О. Руткин, Д.А. Гранов**

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова  
Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Максим Викторович Юткин, yutkin-m@mail.ru

### Реферат

**Цель:** Оценить эффективность методик регионарной химиотерапии у пациентов с метастазами в печень гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО).

**Материал и методы:** С 2005 по 2021 гг. проведено эндоваскулярное лечение у 11 пациентов (6 мужчин и 5 женщин) в возрасте 40–78 лет с иммуногистохимически верифицированным диагнозом метастазов ГИСО в печени. Удаление первичного очага ранее выполнено у 9 пациентов. Опухоль локализовалась в желудке у четырех, тонкой кишке — у трех, по одному — в сигмовидной кишке и поджелудочной железе. Первичный очаг не выявлен у двух больных. До поступления в стационар пациенты получали лечение метастазов в печень (сегментарные резекции, радиочастотная абляция очагов, прием ингибиторов тирозинкиназ, курсы системной химиотерапии). У всех заболевание прогрессировало.

Проведено 56 циклов РХТ: масляная химиоэмболизация — 37; сочетание масляной химиоэмболикации и химиоинфузии — 19.

**Результаты:** По данным контрольной КТ, полный ответ по критериям mRECIST отмечен у одного, частичный у трех, стабилизация у четырех, прогрессирование у трех пациентов. У трех пациентов удалось выполнить резекцию печени. К настоящему времени умерли 8 больных, в среднем через 28,4 мес. Живы три пациента в сроки 5–7 лет.

**Заключение:** Регионарная химиотерапия является безопасным и перспективным методом паллиативного лечения нерезектабельных метастазов ГИСО в печень, в том числе при резистентности к ингибиторам тирозинкиназ.

**Ключевые слова:** гастроинтестинальные стромальные опухоли, метастазы в печень, внутриартериальная химиоэмболизация, химиоинфузия

**Для цитирования:** Юткин М.В., Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Руткин И.О., Гранов Д.А. Регионарная химиотерапия у пациентов с метастазами в печень гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО). Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022;5(2):57-63.

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-2-57-63

### Введение

Впервые термин «стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта» использовали в 1983 г. Mazur и Clark для описания новообразований, имеющих признаки гладкомышечной и нейрогенной дифференцировки, в большей части локализующихся в желудке и тонкой кишке [1, 2].

На долю гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) приходится менее 3 % всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта; медиана возраста составляет 58 лет [3, 4]. Наиболее распространенным путем метастазирования ГИСО

является печень (20–80 %), что определяет низкую выживаемость пациентов [5, 6].

Современный стандарт лечения метастатических ГИСО рекомендует применение ингибиторов тирозинкиназ. Однако терапия иматинибом или сунитинибом ограничена первичной резистентностью к препарату у 10–15 % пациентов, а у 80 % развивается прогрессирование заболевания, обусловленное мутациями вторичной резистентности [1].

Учитывая вышеизложенное, поиск новых эффективных методов лечения метастазов ГИСО в печень является весьма актуальным.

Цель исследования — оценить эффективность методик регионарной химиотерапии у пациентов с метастазами ГИСО в печень.

## Материал и методы

С 2005 по 2021 гг. проведено эндоваскулярное лечение у 11 пациентов (6 мужчин и 5 женщин) в возрасте 40–78 лет (средний 59 лет) с иммуногистохимически верифицированным диагнозом метастазов ГИСО в печени.

Удаление первичного очага ранее выполнено у 9 (81,8 %) пациентов. Опухоль локализовалась в желудке у четырех (36 %), тонкой кишке — у трех (27 %), по одному — в сигмовидной кишке (9 %) и поджелудочной железе (9 %). Первичный очаг не выявлен у двух больных (18 %). Время диагностирования метастазов в печень от момента установления

первичной локализации составило от 0 до 96 мес. До поступления в наш центр пациенты получали лечение метастазов в печени (сегментарные резекции, радиочастотная абляция (РЧА) очагов, прием ингибиторов тирозинкиназ, курсы системной химиотерапии), у всех заболевание прогрессировало (табл. 1).

Для определения объема внутрипеченочного поражения и последующей оценки эффективности регионарной химиотерапии выполняли многосрезовую компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (рис. 1).

Таблица 1

**Клинические данные больных с метастазами ГИСО в печень**  
**Clinical data of patients with GIST liver metastases**

Пациенты Пол, возраст	Первичная локализация	Время выявления Mts в печени, мес	Лечение до регионарной химиотерапии	Циклы РХТ(n)	Ответ	Лечение после РХТ	Исход от начала РХТ, мес
1. Тит. М, 65	Желудок	3	Иматиниб 400 мг 1,5 мес	1	PD	Иматиниб 800 мг	Умер, 4
2. Тур. М, 40	Не выявлена	синхронно	СХТ Иматиниб 400 мг 20 мес	1	PD	Сунитиниб 50 мг	Умер, 10
3. М. Ж, 72	Не выявлена	синхронно	Иматиниб 400 мг 1 мес	1	SD	Иматиниб 800 мг	Умерла, 15
4. Б. Ж, 50	Сигмовидная кишка	84	Иматиниб 400 мг 96 мес Резекция SIV РЧА SV-SVIII	1	SD	Сунитиниб 50 мг	Жива, 82
5. Гуг. М, 47	Желудок	синхронно	Иматиниб 400 мг 1 мес	3	SD	Иматиниб 800 мг	Умер, 36
6. Гус. Ж, 78	Тонкая кишка	5	Иматиниб 400 мг 9 мес	6	CR	Сунитиниб 50 мг	Жива, 83
7. Р. Ж, 65	Поджелудочная железа	48	Резекция SIII, СХТ (GemOx 3 цикла, FOLFIRINOX 4 цикла, Доксорубин 4 цикла)	10	PR	Иматиниб 400 мг	Жива, 58
8. С.-Л. Ж, 64	Желудок	синхронно	Иматиниб 400 мг 23 мес	14	SD	Сунитиниб 50 мг	Умерла, 48
9. К. М, 63	Желудок	96	Иматиниб 400 мг 36 мес	3	PR	Правосторонняя гемигепатэктомия	Умер, 23 (19 от операции)
10. Н. М, 58	Тонкая кишка	синхронно	Резекция SIV РЧА SII-III, SVIII Иматиниб 400 мг 2 мес	7	PD	Резекция SV РЧА SIV, SVII	Умер, 29 (5 от операции)
11. И. М, 50	Тонкая кишка	48	Иматиниб 400 мг 1 мес	9	PR	Правосторонняя гемигепатэктомия	Умер, 62 (13 от операции)

**Примечания:** CR — полный ответ, PR — частичный ответ, SD — стабилизация, PD — прогрессия заболевания, СХТ — системная химиотерапия, S — сегмент печени

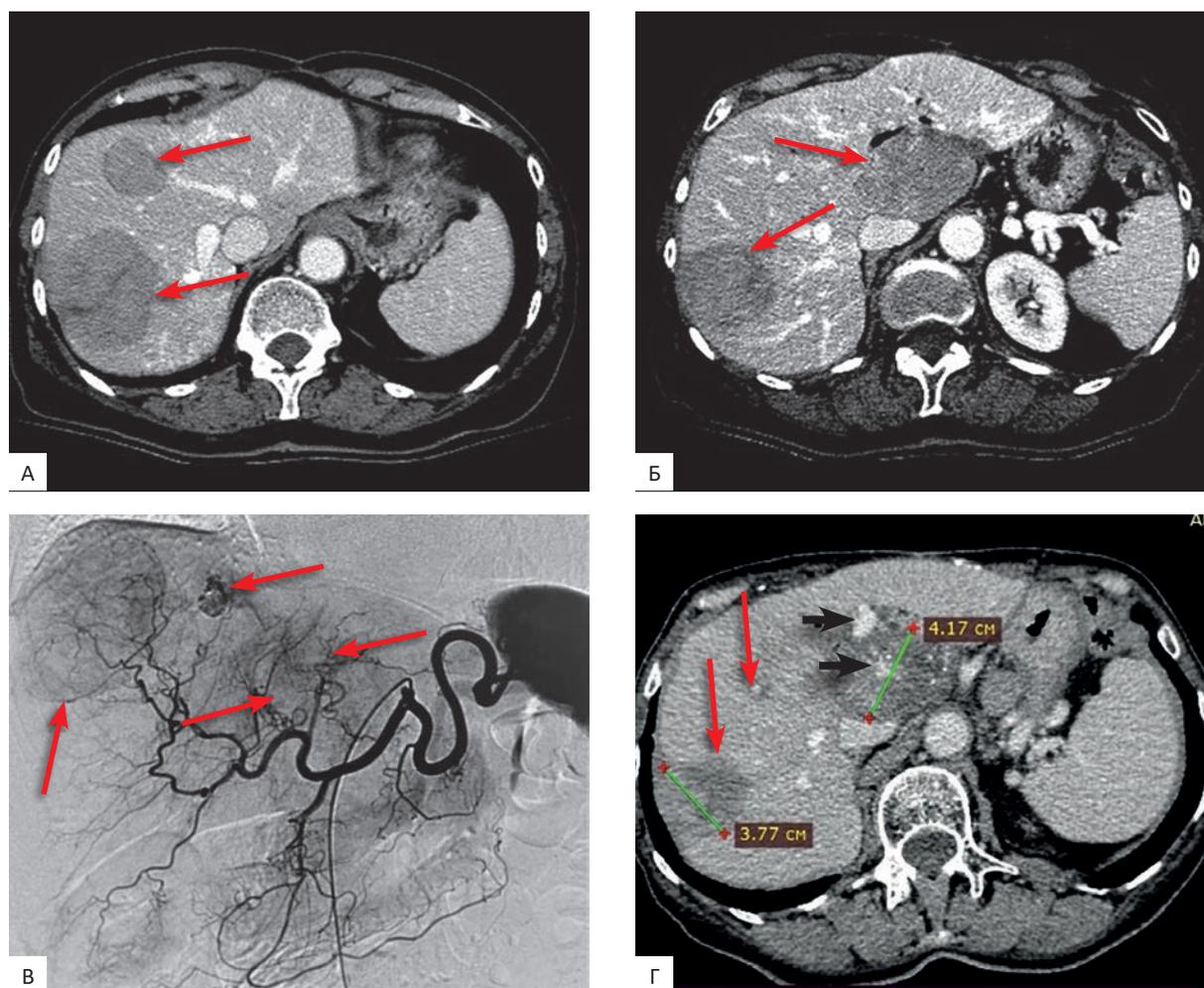


Рис. 1. МСКТ и ангиограммы пациентки Р., (наблюдение 7, табл. 1): А, Б — при МСКТ определяются два метастаза в правой и один в левой доле печени (стрелки); В — при целиакографии визуализируются патологические образования с опухолевыми сосудами смешанной васкуляризации (стрелки); Г — при контрольной МСКТ через 1 мес после двух циклов масляной химиоэмболизации из печеночных артерий, накопление химиоэмболизата в опухоли левой доли (жирные стрелки), уменьшение размеров узлов правой доли печени на 25 и 70 % (стрелки): частичный ответ по mRecist

Fig. 1. MSCT and angiograms of patient R., (observation 7, Table 1): А, Б — with MSCT, two metastases are detected in the right and one in the left lobe of the liver (arrows); В — with celiac imaging, pathological formations with tumor vessels of mixed vascularization are visualized (arrows); Г — with control MSCT 1 month after two cycles of oil chemoembolization from the hepatic arteries, accumulation of chemoembolizate in the tumor of the left lobe (bold arrows), reduction in the size of the nodes of the right lobe of the liver by 25 and 70 % (arrows): partial response by mRECIST

Проведено 56 (от 1 до 14, в среднем 5) циклов, из них 37 — масляной химиоэмболизации, 19 — сочетания масляной химиоэмболизации и химиоинфузии.

Процедуры проводили на столах ангиографических комплексов Angiostar (Siemens, Германия) или Toshiba Infinix (Toshiba, Япония). Под местной анестезией пунктировали общую бедренную артерию по Сельдингеру. Использовали катетеры hook, cobra (Cook, USA, Terumo, Japan) диаметром 4–5 F (1F = 0,33 мм). Выполняли ангиогра-

фию верхней брыжеечной артерии и чревного ствола с введением 20–40 мл контрастного вещества Омнипак-350 со скоростью 4–5 мл/с.

После оценки артериального кровоснабжения (анатомия печеночной артерии, коллатеральное кровоснабжение печени, васкуляризация опухолей, наличие артериопортальных шунтов, состояние воротной вены) выполняли селективную масляную химиоэмболизацию артерий, питающих метастазы, суспензией 30–50 мг доксорубина

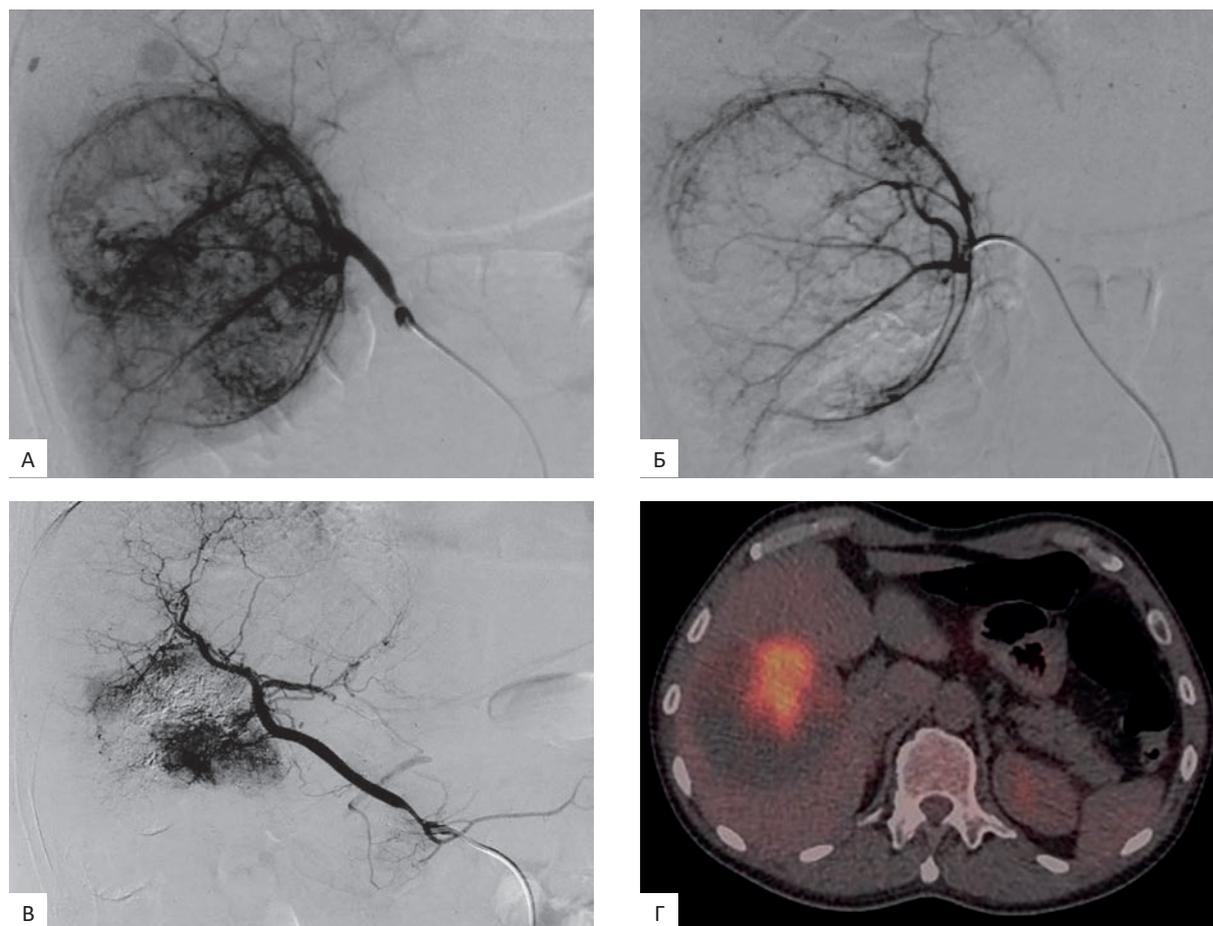


Рис. 2. Ангиограммы и ПЭТ/КТ-изображения пациента И., (наблюдение 11, табл. 1): А — при артериогепактографии в правой доле печени гипervasкулярное патологическое образование 7 см в диаметре; Б — суперселективная катетеризация сосудов опухоли для химиоэмболизации; В — контрольная ангиография через 3 мес: уменьшение образования в два раза, в центральных отделах опухоли содержится липиодол (частичный ответ); Г — ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ через 1 мес после двух циклов химиоэмболизации: накопление радиофармпрепарата на незначительном участке опухоли

Fig. 2. Angiograms and PET/CT scan of patient I., (observation 11, tab. 1): A — with arteriohepaticography in the right lobe of the liver, a hypervascular pathological formation of 7 cm in diameter; B — superselective catheterization of tumor vessels for chemoembolization; B — control angiography after 3 months: halving of the formation, the central parts of the tumor contain lipiodol (partial response); Г — PET/CT scan with  $^{18}\text{F}$ -FDG 1 month after two cycles of chemoembolization: accumulation of radiopharmaceutical in a small area of the tumor

или 10–20 мг митомицина С и 5–10 мл сверхжидкого липиодола с добавлением 0,25–0,5 см<sup>3</sup> мелко нарезанной коллагеновой губки (рис. 2).

Трем больным с прогрессированием после масляной химиоэмболизации проводили 24-часовую химиоинфузию в печеночную артерию 3000–5000 мг 5-фторурацила (в сочетании с внутривенным введением 300–500 мг лейковорина), либо 1200–1400 мг гемцитабина внутриаартериально за 2 ч.

Эффект оценивали по критериям mRECIST через 1 мес после лечения.

При статистической обработке результатов определяли среднюю продолжительность жизни по умершим, общую выживаемость по всем больным; медиану выживаемости рассчитывали методом Каплана–Мейера (рис. 3).

## Результаты

Осложнений, связанных с эндоваскулярными процедурами, не было. Выраженный постэмболизационный болевой синдром развился в одном случае и был купирован в течение 3 сут приемом нестероидных проти-

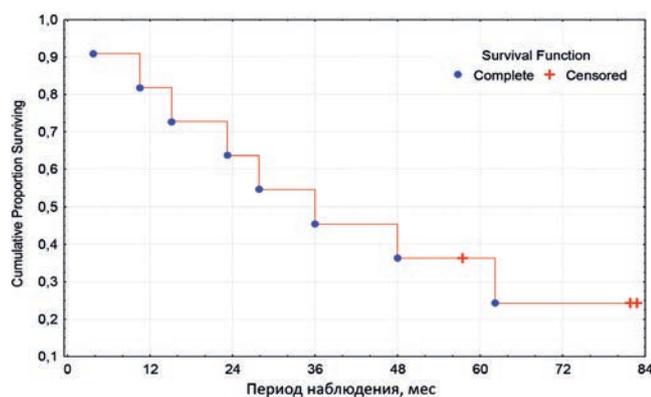


Рис. 3. Кривая выживаемости больных с метастазами ГИСО в печени

Fig. 3. Survival curve of patients with GIST liver metastases

вовоспалительных средств и инфузионной терапией.

По данным контрольной МСКТ, полный ответ на лечение отмечен у одного (9 %), частичный — у трех (27 %), стабилизация — у четырех (36 %), прогрессирование — у трех (27 %) пациентов. Через 3–5 мес после проведенных циклов РХТ у трех пациентов стало возможным выполнение оперативного вмешательства: у одного — резекция печени и РЧА, у двух — правосторонняя гемигепатэктомия (наблюдения 9, 10, 11 из табл. 1).

К настоящему времени умерли 8 больных в сроки от 4 до 62 мес, средняя продолжительность жизни составила 28,4 мес. На данный момент живы три пациента в сроки 58–83 мес (в среднем 74 мес) (табл. 1). Таким образом, общая выживаемость достигла 41 мес (медиана 32 мес).

## Обсуждение

Эффективность ингибиторов тирозинкиназ (иматиниб мезилат в первой линии, сунитиниб — во второй) для лечения пациентов с метастазами ГИСО после развития резистентности заметно снижается [7].

В доступной литературе мы нашли лишь пять сообщений о транскатетерной артериальной эмболизации метастазов ГИСО в печени, среди которых отечественные публикации отсутствуют. К. Kobayashi et al [8] опубликовали результаты лечения у 110 пациентов. Для химиоэмболизации использовали 100–150 мг цисплатина с липиодолом или эмболизатом (Gelofoam, частицы по-

ливинилалкоголя 300–500 мкм). У некоторых пациентов дополнительно проводилась инфузия 10 мг/м<sup>2</sup> винбластина. Частичный ответ на лечение, стабилизация, прогрессирование отмечены у 14, 74 и 12 % больных соответственно. Медиана выживаемости составила 17,2 мес.

Те же авторы [9] сообщили о применении данного метода у 14 пациентов с резистентными к иматинибу метастазами ГИСО в печени: у 6 проведена эмболизация печеночной артерии, у 7 — химиоэмболизация с 100–150 мг цисплатина, у одного — сочетание этих методов. При оценке результата по mRECIST частичный ответ и стабилизация были отмечены у 54 и 46 % соответственно, с медианой выживаемости 9,7 мес.

В сообщении Н. Takaki et al [10] эмболизация (без химиопрепаратов) метастазов ГИСО в печени после неэффективной терапии иматинибом и сунитинибом выполнена у 11 пациентов. Частичный ответ наблюдали в пяти случаях. Достигнута выживаемость 23,8 мес. Авторы считают эмболизацию эффективной альтернативой иммунотерапии третьей и даже второй линии. Мы получили несколько лучшие результаты, медиана выживаемости составила 32 мес.

Г. Sao et al [11] сравнили результаты лечения 22 больных, подвергшихся химиоэмболизации 40–80 мг доксорубина с липиодолом, и 38 пациентов из контрольной группы, получавших реинтродукцию ингибиторов тирозинкиназы или лучшую поддерживающую терапию. Контроль роста метастазов составил 77 % против 40 %, а медиана выживаемости — 16 против 6 мес. Авторы сделали вывод, что химиоэмболизация — безопасный и эффективный метод лечения метастазов ГИСО.

N. Rathmann et al [12] использовали метод радиоэмболизации с <sup>90</sup>Y у 11 пациентов с резистентными к таргетной терапии метастазами ГИСО в печени. Выполнили 16 долевых радиоэмболизаций со средней активностью 1,06 ГБк. У трех больных получен полный ответ, у пяти — частичный, у одного — стабилизация. Из осложнений отмечено развитие лучевой язвы желудка, которое потребовало оперативного вмешательства. Медиана выживаемости составила 29,8 мес.

По нашим данным, методы регионарной химиотерапии позволили достичь общей выживаемости 41 с медианой 32 мес. У трех пациентов стало возможным выполнение оперативного вмешательства: у одного — резекция печени и РЧА, у двух — правосторонняя гемигепатэктомия. Они прожили 5, 19 и 13 мес после операции и 29, 23 и 62 мес от начала лечения соответственно.

Проведенное исследование имеет существенное ограничение в виде небольшого числа наблюдений. Это обусловлено редкостью данной морфологической формы метастатического поражения печени. Тем не менее, полученные результаты свидетельствуют о том, что регионарная химиотерапия является безопасным и перспективным методом паллиативного лечения изолированных метастазов ГИСО в печень, в том числе при резистентности к ингибиторам тирозинкиназ.

## Заключение

Регионарная химиотерапия является безопасным и перспективным методом паллиативного лечения нерезектабельных метастазов ГИСО в печень, в том числе при резистентности к ингибиторам тирозинкиназ.

## Список литературы / References

1. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1983;7(6):507-19. DOI: 10.1097/00000478-198309000-00001.
2. WHO classification of tumours of the digestive system. International agency for research on cancer. Ed by Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. Lyon, 2010; 420 p.
3. Rossi CR, Mocellin S, Mencarelli R, et al. Gastrointestinal stromal tumors: from a surgical to a molecular approach. *Int J Cancer.* 2003 Nov 1;107(2):171-6. DOI: 10.1002/ijc.11374.
4. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000;231(1):51-8. DOI: 10.1097/00000658-200001000-00008.
5. Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, et al. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol.* 2002 May;33(5):466-77. DOI: 10.1053/hupa.2002.124122.
6. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol.*

1999 Oct;30(10):1213-20. DOI: 10.1016/s0046-8177(99)90040-0.

7. Клинические рекомендации «Гастроинтестинальные стромальные опухоли». Ассоциация онкологов России, 2020; 45 с. [Clinical guidelines «Gastrointestinal stromal tumors». Association of Oncologists of Russia, 2020, 45 p. (In Russian)].
8. Kobayashi K, Gupta S, Trent JC, et al. Hepatic artery chemoembolization for 110 gastrointestinal stromal tumors: response, survival, and prognostic factors. *Cancer.* 2006;107(12):2833-41. DOI: 10.1002/cncr.22336.
9. Kobayashi K, Szklaruk J, Trent JC, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Oncol.* 2009;32(6):574-81. DOI: 10.1097/COC.0b013e31819cca35.
10. Takaki H, Litchman T, Covey A, et al. Hepatic artery embolization for liver metastasis of gastrointestinal stromal tumor following imatinib and sunitinib therapy. *J Gastrointest Cancer.* 2014;45(4):494-9. DOI: 10.1007/s12029-014-9663-2.
11. Cao G, Li J, Shen L, et al. Transcatheter arterial chemoembolization for gastrointestinal stromal tumors with liver metastases. *World J Gastroenterol.* 2012;18(42):6134-40. DOI: 10.3748/wjg.v18.i42.6134.
12. Rathmann N, Diehl SJ, Dinter D, et al. Radioembolization in patients with progressive gastrointestinal stromal tumor liver metastases undergoing treatment with tyrosine kinase inhibitors. *J Vasc Interv Radiol.* 2015;26(2):231-8. DOI: 10.1016/j.jvir.2014.09.020.

## Вклад авторов

М.В. Юткин: сбор, обработка и анализ полученных данных, написание текста рукописи.  
 А.А. Поликарпов: разработка дизайна исследования, редактирование текста.  
 П.Г. Таразов: критический пересмотр текста с внесением ценного интеллектуального содержания.  
 И.О. Руткин: консультативная помощь.  
 Д.А. Гранов: рецензирование рукописи.

## Authors' contributions

M.V. Yutkin: collection, processing and analysis of the received data, writing the text of the manuscript.  
 A.A. Polikarpov: development of research design, text editing.  
 P.G. Tarazov: critical revision of the text with the introduction of valuable intellectual content.  
 I.O. Rutkin: advisory assistance.  
 D.A. Granov: reviewing the manuscript.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** Not declared.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Информированное согласие.** Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** Patients signed informed consent to participate in the study.

**Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией**

Юткин Максим Викторович — врач по рентгеноваскулярным диагностике и лечению. SPIN-код: 3767-4655, yutkin-m@mail.ru

**Сведения об остальных авторах статьи**

Поликарпов Алексей Александрович — д.м.н., главный научный сотрудник отдела интервенционной

радиологии и оперативной хирургии. SPIN-код: 4641-0720, AuthorID: 690524, pol1110@mail.ru

Таразов Павел Гадельгараевич — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии. SPIN-код: 7089-7542, AuthorID: 128939, tarazovp@mail.ru.

Руткин Игорь Олегович — к.м.н., заместитель главного врача по хирургии. SPIN-код: 8471-4559, AuthorID: 649575, operblock@ya.ru.

Гранов Дмитрий Анатольевич — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель центра. SPIN-код: 5256-2744, AuthorID: 115498, da\_granov@rrcrst.ru.

## Intra-Arterial Chemotherapy in Patients with Liver Metastases from Gastrointestinal Stromal Tumors

**M.V. Yutkin, A.A. Polikarpov, P.G. Tarazov, I.O. Rutkin, D.A. Granov**

A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies; 70, Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, Russia 197758; yutkin-m@mail.ru

### Abstract

**Purpose:** To evaluate clinical effectiveness of arterial therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST) metastases to the liver.

**Material and methods:** Between 2005 and 2021, intra-arterial chemotherapy was performed in 11 patients: 6 men and 5 women aged 40–78 (mean 59) years with immunohistochemically verified liver metastases of GIST. Resection of gastric ( $n = 4$ ), jejunal ( $n = 3$ ), sigmoid ( $n = 1$ ), and pancreatic tumor ( $n = 1$ ) was performed in 9 patients; tumor of unknown primary origin was in 2 patients. Before intra-arterial treatment, all patients received specific treatment of liver metastases in outside hospitals (liver resection, radiofrequency ablation, tyrosine kinase inhibitors or systemic chemotherapy), but progressed. We performed 56 treatment cycles: oily chemoembolization ( $n = 37$ ) or its combination with chemoinfusion ( $n = 19$ ).

**Results:** According to mRECIST, 1 patient showed complete and 3 partial responses. Stable disease in 4 and progression in 3 patients was seen. Liver resection was carried out in 3 responders. At present, 8 patients died in 28,4 mo (median 32 mo). Three patients are alive for 5–7 years.

**Conclusion:** Intra-arterial chemotherapy seems to be safe and promising treatment of GIST liver metastases, including patients showing refractory to tyrosine kinase inhibitors.

**Key words:** *gastrointestinal stromal tumors, liver metastases, intra-arterial chemoembolization, chemoinfusion*

**For citation:** Yutkin MV, Polikarpov AA, Tarazov PG, Rutkin IO, Granov DA. Intra-Arterial Chemotherapy in Patients with Liver Metastases from Gastrointestinal Stromal Tumors. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;5(2):57-63. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-2-57-63

### Information about the authors:

Yutkin M.V. <https://orcid.org/0000-0002-4566-1190>

Polikarpov A.A. <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>

Tarazov P.G. <https://orcid.org/0000-0001-9190-116X>

Rutkin I.O. <https://orcid.org/0000-0002-9018-0433>

Granov D.A. <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>