

Д. В. Комов, Е. М. Роцин, Е. А. Богуш, В. А. Хайленко,
А. В. Полтавский, А. М. Нечипай, Э. Р. Вишке,
Г. А. Кучинский, Б. И. Долгушин, К. Э. Подрегульский,
В. М. Щербаков, И. Б. Гуртовая

**ИТОГИ ПЕРВОЙ ФАЗЫ
КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
КОМПЛЕКСА ДОКСОРУБИЦИН — ЭСТРОН
У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ
НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ
ПРИ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ С ЛИПИДОДОМ**

НИИ клинической онкологии

Эмболизация предполагает окклюзию сосудистого русла опухоли с помощью различных эмболизирующих материалов.

Химиоэмболизация печени — новый раздел рентгеноваскулярного вмешательства, который объединяет в себе диагностическое ангиографическое исследование и лечебное воздействие цитостатика, вводимого в сосудистое русло опухоли.

Теоретическим обоснованием артериальной химиоэмболизации является положение о том, что опухоли печени, как первичные, так и метастатические, кровоснабжаются в основном из системы печеночной артерии. Химиоэмболизация — современный метод лечения злокачественных опухолей печени и в настоящее время с успехом используется как в нашей стране [1], так и за рубежом [2, 4, 5].

Обязательным компонентом химиоэмболизирующей смеси является липидол, представляющий собой смесь сложных эфиров жирных кислот макового масла и содержащий до 37% йода. Уникальность этого соединения заключается в том, что при его внутриартериальном введении образующиеся мицеллы способны на длительное время (до 2 мес) задерживаться в опухолевой ткани и быстро выводиться из нормальной (~ 24 ч). Мицеллы липидола выполняют роль депо для растворенного цитостатика, что приводит к значительному увеличению времени контакта последнего с пораженной тканью. Время диффузии цитостатика из мицелл липидола возрастает с увеличением степени его гидрофобности [5].

В настоящей работе представлены результаты первой фазы клинических исследований комплекса доксорубин — эстрон (ДЭ) и липидола как составных частей препарата DDS — DEA (фетальный α -фетопrotein + ДЭ комплекс) у больных раком печени. Комплекс ДЭ представляет собой ковалентный конъюгат противоопухолевого антибиотика доксорубина и стероидного гормона эстрона, химическая структура комплекса ДЭ представлена на рис. 1.

Материалы и методы. Внутриартериальное введение комплекса ДЭ проведено 9 больным (мужчины — 3, женщины — 6) со злокачественными новообразованиями печени. Возраст больных колебался от 41 года до 67 лет (средний возраст 57,2 года). Распределение больных по нозологическим формам представлено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у 6 больных были первичные злокачественные новообразования печени: гепатоцеллюлярный рак (2), злокачественный гормонально неактивный карциноид (2) и неидентифицированный рак (2). Таким образом, морфологическая верификация диагноза имела место у всех больных первичным раком печени. Материал для морфологического исследования получен при лапароскопии с биопсией или при пункционной чрескожной биопсии под контролем ультразвуковой или компьютерной томографии.

D. V. Komov, E. M. Roschin, E. A. Bogush,
V. A. Khailenko, A. V. Poltavsky, A. M. Nechipay,
E. R. Virshke, G. A. Kuchinsky, B. I. Dolgushin,
K. E. Podregulsky, V. M. Scherbakov, I. B. Gurtovaya

**RESULTS OF PHASE I
CLINICAL TRIAL
OF DOXORUBICIN-ESTRONE COMPLEX
IN PATIENTS WITH HEPATIC CANCER
AFTER LIPIDOLE CHEMOEMBOLIZATION**

Research Institute of Clinical Oncology

The embolization is occlusion of tumor vessels with embolizing materials.

Liver chemoembolization is a new x-ray-guided endovascular treatment that is a combination of diagnostic angiography and cytostatic therapy with the chemotherapeutic being administered into tumor vessels. The chemoembolization is a new modality of liver cancer treatment widely applied both in this country [1] and abroad [2, 5].

The chemoembolization agent contains lipiodole that is a mixture of fat acid esters of poppyseed oil and 37% of iodine. The method is unique because lipiodole corpuscles that are formed after intra-arterial administration of the agent stay in the tumor for a rather long time (up to 2 months) while being eliminated rapidly (for about 24 hours) from normal tissue. The lipiodole corpuscles act as a depot for dissolved cytostatics which increases considerably the time of cytostatic contact with the affected tissue. Time of cytostatic diffusion from the lipiodole corpuscles increases with hydrophobic capacity [5].

This paper presents results of phase I clinical trial of doxorubicin-estrone (DE) complex and lipiodole as components of a drug DDS-DEA (human fetal α -fetoprotein + DE complex) in patients with liver cancer. The DE complex is a covalent conjugate of an anticancer antibiotic doxorubicin and a steroid hormone estrone. Fig. 1 presents chemical structure of the DE complex.

Materials and Methods. DE was administered intra-arterially to 9 patients (3 males and 6 females) with hepatic malignancies. The patients' age was ranging from 41 to 67 years (mean 57.2 years). Table 1 demonstrates distribution of the cases with respect to disease nosology.

As seen there were 6 patients with primary liver cancer: hepatocellular carcinoma (2), malignant hormone receptor-negative carcinoid (2) and cancer type not identified (2). Thus the diagnosis was verified morphologically in all the cases. Specimens for morphology study were obtained by transcutaneous needle biopsy guided by ultrasound or computerized tomography.

All patients with primary cancer had bilobar disease which made impossible radical surgery. Disease size varied from 2-4 cm in 2 cases with malignant carcinoid to 7-18 cm in patients with non-identified and hepatocellular cancer. The 2 patients with liver carcinoid had undergone previously 3 and 4 liver chemoembolization procedures with farmarubicin and adriamycin without response, 4 patients had received no previous specific treatment. 3 patients had metastatic liver cancer as metastases of cancer of the head of pancreas (1) and of the sigmoid (2). In 2 cases the diagnosis of liver metastases was made during laparotomy and confirmed by ultrasound and computer tomography, angiography findings. In 1 case the diagnosis was based on instrumental study only.

The patients with metastatic liver cancer had bilobar, large focal, multiple disease of size ranging from 4 to 18 cm. All the 3 cases had a history of previous surgery as gastropancreatoduodenal resection (1), and left hemicolectomy for sigmoid cancer (2). The latter 2 patients

У всех больных с первичными злокачественными новообразованиями печени выявлено билобарное поражение органа, что исключало возможность радикального оперативного лечения. Размеры очагов поражения колебались от 2—4 см у 2 больных со злокачественным карциномом до 7—18 см у больных недифференцированным и гепатоцеллюлярным раком. 2 больным с карциномом печени ранее выполнялись повторные, 3- и 4-кратные химиоэмболизации опухолей с фармариубицином и адриамицином без эффекта, 4 больных ранее специального лекарственного лечения не получали. У 3 больных был метастатический рак печени: метастазы рака головки поджелудочной железы (1) и метастазы рака сигмовидной кишки (2). Диагноз метастатического поражения печени был установлен у 2 больных во время лапаротомии и ревизии органов брюшной полости и в дальнейшем подтвержден данными ультразвуковой и компьютерной томографии, ангиографии, у 1 больного — основывался только на результатах инструментальных методов исследования.

У больных метастатическим раком печени поражение органа также было билобарным, крупноочаговым, множественным, размеры очагов поражения от 4 до 18 см. Все 3 больных ранее оперированы; у 1 выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция по поводу рака головки поджелудочной железы, у 2 — левосторонняя гемиколэктомия по поводу рака сигмовидной кишки. Последние 2 больных ранее получали длительную внутривенную химиотерапию по поводу метастатического поражения печени.

Методика введения комплекса ДЭ. Подготовка к процедуре не отличается от таковой при обычном ангиографическом исследовании. После чрескожной катетеризации аорты по Сельдингеру дистальная часть катетера устанавливается в системе печеночной артерии (правой или левой), выполняется ангиография с последующим анализом артериальной и капиллярной фаз. Необходимо убедиться в отсутствии сброса крови в другие, кроме системы печеночной артерии, сосудистые бассейны. Стерильный препарат комплекса ДЭ *ex tempore* растворяется 1—2 мл абсолютного этанола при слабом, до 40 °С, нагревании. Полученный раствор смешивают с 10 мл липидол-ультрафлюида. После этого этанол удаляют упариванием при кипении в течение 20—30 мин. Суспензия комплекса ДЭ в липидол-ультрафлюиде вводится под контролем рентгенотелевидения в печеночную артерию, при этом наблюдается накопление химиоэмболизирующей смеси в зоне опухолевого поражения печени.

В табл. 2 приведены эскалация доз комплекса ДЭ у больных со злокачественными новообразованиями печени, число больных и введений ДЭ.

Из данных табл. 2 видно, что каждый из 9 включенных в исследование больных получил по одному введению комплекса ДЭ. Начальная доза комплекса ДЭ при внутриартериальном введении равнялась 50 мг (2 больных), 2 больных получили 60 мг препарата, 1 — 70 мг и 4 — по 80 мг. Выбирая исходную дозу комплекса ДЭ, мы исходили из того, что применяемая нами доза чистого доксориубина при химиоэмболизации печени при раке составляет 60—80 мг.

При выполнении химиоэмболизации у больных обследованной группы дистальный конец катетера установлен у 4 больных в общей, у 4 в собственно печеночной артерии и у 1 больного удалось выполнить суперселективную химиоэмболизацию, т. е. введением химиоэмболизирующей смеси (ДЭ, липидол-ультрафлюид и верографин) сначала в правую, а затем в левую долевую артерию печени.

Результаты и обсуждение. Осложнения, связанные с постановкой и извлечением катетера для химиоэмболизации. У 1 больного мы наблюдали развитие небольшой (до 2,5 см) подкожной гематомы в области пункции правой бедренной артерии.

Токсичность комплекса ДЭ. В табл. 3 представлены данные о частоте развития и выраженности постэм-

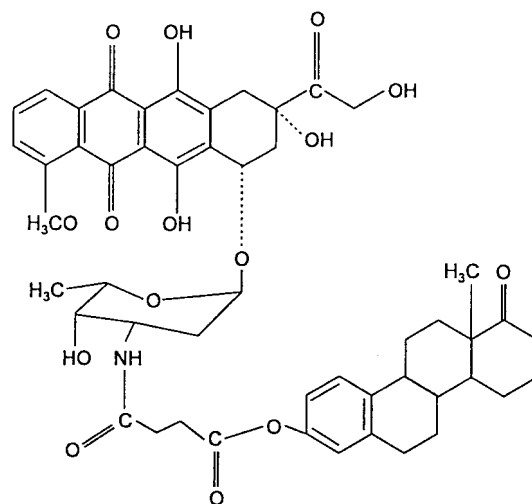


Рис. 1. Химическая структура комплекса ДЭ.

Fig. 1. DE chemical structure.

had received supplementary intrahepatic chemotherapy for liver metastases.

DE Administration. The preparatory procedure is similar to that of angiography. On Seldinger transcatheter aortal catheterization the catheter distal end is fixed in the (right or left) hepatic artery system to perform angiography and further analysis of arterial and capillary phases. It is important to make sure that blood does not get into vessels other than the hepatic artery system. Sterile DE is dissolved *ex tempore* in 1-2ml absolute ethanol at mild heating (not more than 40°C). The resultant solution is mixed with 10 ml lipiodole-ultrafluid. Ethanol is vaporized off by 20-30 min boiling. The DE suspension in lipiodole-ultrafluid is administered under the x-ray control to the hepatic artery with accumulation of the chemoembolization mixture in the liver tumor being monitored.

Таблица 1

Table 1

Распределение больных по нозологическим формам
Distribution of cases with respect to disease nosology

Нозологические формы	Количество больных	
	абс.	%
Первичные злокачественные опухоли печени / Primary liver cancer:		
гепатоцеллюлярный рак	2	22,2
hepatocellular carcinoma		
первичный злокачественный карциномид печени	2	22,2
primary malignant carcinoid		
неидентифицированный рак	2	22,2
not identified		
Метастатический рак печени:		
Liver metastases:		
метастазы рака сигмовидной кишки в печень	2	22,2
of sigmoid cancer		
метастазы рака головки поджелудочной железы в печень	1	11,1
of head of pancreas		
Всего / Total...	9	100
Nosology	No.	%
Cases		

Таблица 2

Эскалация доз комплекса ДЭ у больных со злокачественными новообразованиями печени
DE dose escalation in patients with liver cancer

Эскалация доз комплекса ДЭ, мг	Количество доксорубина в ДЭ, мг	Число больных	Число введений препарата
50	30	2	2
60	36	2	2
70	42	1	1
80	48	4	4
Всего...		9	9
Total...			
DE dose escalation, mg	Doxorubicin amount in DE, mg	No. of cases	No. of drug administrations

болизационного синдрома у больных со злокачественными новообразованиями печени, получившими ДЭ. Из данных табл. 3 следует, что у большинства больных после химиоэмболизации возникали боли в животе, отмечались повышение температуры тела, тошнота и рвота. Как правило, болевой синдром возникает у пациентов непосредственно после введения химиоэмболизирующей смеси в печеночную артерию, боли носят тянущий или ноющий характер, локализуются в правом подреберье (8 больных) или эпигастральной области (1 больной). У 2 больных мы отметили иррадиацию болей в правое надплечье и правую половину шеи, у 2 — френикус-симптом. Продолжительность болевого синдрома составила от 7—8 ч до 5 сут (у 4 и 5 больных соответственно). Анальгетические средства не-наркотического ряда (анальгин, баралгин, триган, максиган) для купирования болевого синдрома использованы нами у 6 больных, морфин и норфин — у 3. Болевой синдром у этих больных связан с редукцией кровотока в печени и растяжением Глиссоновой капсулы.

Тошнота и рвота зарегистрированы нами у всех больных: у 4 пациентов эти проявления развились сразу после окончания процедуры химиоэмболизации, у 1 — непосредственно во время нее, у 4 — через 5—7 ч после ее окончания. Для купирования рвоты назначали лекарственные средства с антиэметическим действием — церукал, френолон, аминазин, реглан, навобан, зофран, дроперидол. Повышение температуры тела отмечено у 7 из 9 больных. Как правило, повышение температуры отмечено через 8—10 ч после процедуры, продолжительность температурной реакции 1—2 сут имела место у 5 больных, 6 сут — у 2 больных. Кроме того, отмечено, что выраженность постэмболизационного синдрома зависит от дозы вводимого препарата. Более высокую токсичность мы регистрировали при использовании 70—80 мг комплекса ДЭ (см. табл. 3).

Исследование печеночной токсичности показало, что при однократном внутриартериальном введении ДЭ отмечается повышение активности как внутриклеточных (аланиновая и аспарагиновая трансаминазы), так и мембраносвязанных ферментов (γ-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза); степень повышения активности зависела от дозы вводимого препарата и достигала III степени токсичности у 3 больных; повышение уровня билирубина в сыворотке периферической крови отмечено также у 3 пациентов (I—II степень). Динамические исследования активности указанных ферментов показали, что к 15—21-му дню они достигают исходного

Table 2

Таблица 3

Частота развития и выраженность постэмболизационного синдрома
Postembolization syndrome rate and degree

Клинические проявления постэмболизационного синдрома	Доза комплекса ДЭ, мг (число больных)			
	50 (n = 2)	60 (n = 2)	70 (n = 1)	80 (n = 4)
Боли в животе: Abdominal pain:				
I степени / grade I	2/2	2/2		
II «			1/1	2/4
III «				2/4
Тошнота — рвота: Nausea, vomiting:				
I степени	1/2			
II «	1/2			
III «			1/1	2/4
Повышение температуры тела: High temperature:				
I степени / grade I	—	2/2	1/1	
II «	—		—	4/4
III «	—		—	—
Postembolization syndrome clinical manifestations	50 (n = 2)	60 (n = 2)	70 (n = 1)	80 (n = 4)
	DE dose, mg (No. of cases)			

Примечание. В числителе — число больных с данным признаком, в знаменателе — общее число больных.

Table 2 presents DE dose escalation in patients with liver cancer, the numbers of patients and DE administrations.

As seen, each of the 9 patients received 1 DE administration. DE starting dose was 50 mg in 2, 60 mg in 1, 70 mg in 1 and 80 mg in 4 cases. The starting DE dose was selected basing on the fact that initial pure doxorubicin dose in liver chemoembolization was 60 to 80 mg.

The chemoembolization was performed with the catheter distal end placed in common (4) and proper (4) hepatic arteries. 1 patient underwent superselective chemoembolization, i. e. the mixture (DE, lipiodole-ultrafluid and verographin) was administered at first to the right and then to the left hepatic artery.

Results and Discussion. Complications due to the catheter installation and removal. 1 patient had a small (not more than 2.5 cm) subcutaneous hematoma in the femoral artery puncture site.

DE Toxicity. Table 3 summarizes data on frequency and degree of postembolization syndrome in liver cancer patients receiving DE. Most patients presented with abdominal pain, fever, nausea and vomiting. As a rule dull pain appeared immediately after administration of the chemoembolization mixture to the hepatic artery. The patients felt pain in the right hypochondriac (8) or epigastral (1) regions. 2 patients had pain irradiated to the right shoulder and neck, another 2 cases presented with the phrenic symptom. The pain lasted from 7-8 hours to 5 days (4 and 5 cases, respectively). Non-narcotic analgesics (analgin, baralgin, trigon, maxigan) were given to counter the pain syndrome in 6, morphine and morphine in 3 cases. The pain in these cases was due to reduction in liver blood flow and tension of the Glisson capsule.

All the patients had nausea and vomiting: immediately after (4), during (1) and at 5-7 hours after (4) the chemoembolization procedure. Antiemetic therapy with cerucal, phrenolone, aminasine, reglan, navoban, zofran, droperi-

Table 3

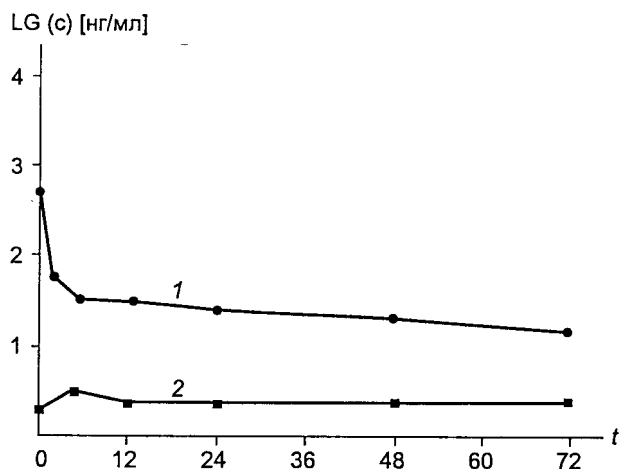


Рис. 2. Фармакокинетика доксорубина (1) и ДЭ (2) при внутриартериальном внутрипеченочном введении с липиодолом. По оси абсцисс — концентрация препаратов в плазме крови; по оси ординат — время, ч.

Fig. 2. Doxorubicin (circles) and DE (triangles) pharmacokinetics after intra-arterial intrahepatic administration with lipiodole. Numbers on the x axis show ng/ml of drug concentration at 72 hours after administration; numbers on the y axis show ng/ml of doxorubicin and DE concentrations.

уровня. Таким образом, дозопонижающей токсичностью при внутриартериальном введении ДЭ и липиодола были боли в животе, тошнота — рвота и повышение температуры тела.

Фармакокинетика выведения комплекса ДЭ. На рис. 2 представлены типичные фармакокинетические кривые выведения комплекса ДЭ в сравнении с свободным доксорубином [3] при внутриартериальном введении обоих препаратов в липиодол. Доза свободного доксорубина и комплекса ДЭ составляла 70 мг. Как видно на рис. 2, комплекс ДЭ в отличие от свободного доксорубина практически не обнаруживается в периферической крови даже спустя 72 ч с момента введения препарата. Это свидетельствует о том, что диффузия гидрофобного комплекса ДЭ из мицелл липиодола происходит медленно и время этого процесса сравнимо со временем нахождения мицелл в пораженной ткани (около 2 мес).

Таким образом, лимитирующей токсичностью при внутриартериальном введении ДЭ в дозах 30–80 мг с липиодолом было развитие проходящего постэмбо-

долое было undertaken to control vomiting. Fever was observed in 7 of the 9 patients. As a rule the fever occurred at 8–10 hours following the procedure and lasted 1–2 (5) and 6 (2) days. Degree of postembolization syndrome depended upon the drug dose. The toxicity was the highest after DE administration at 70–80 mg (see table 3).

Study of hepatic toxicity showed that a single DE intra-arterial administration lead to increase in both intracellular (alanine and asparagine transaminases) and membrane-bound enzymes (γ -glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase), the degree depending upon the dose and reached grade III toxicity in 3 cases; elevation of serum bilirubin (grade I–II) was detected in 3 patients. Thus, abdominal pain, nausea-vomiting and fever were dose-limiting toxicities in DE intra-arterial administration.

DE Elimination Pharmacokinetics. Figure 2 demonstrates typical pharmacokinetic curves of DE elimination in comparison with free doxorubicin [3] after intra-arterial administration of both drugs in lipiodole. 70 mg doses of free doxorubicin and DE were used. Unlike free doxorubicin DE was practically absent in peripheral blood even at 72 hours after drug administration. This suggests that hydrophobic DE diffusion from the lipiodole carpuscles is slow and its time is compatible with the stay of lipiodole carpuscles in the tumor (about 2 months).

Thus, transient postembolization syndrome as abdominal pain, nausea, vomiting, fever was a dose limiting toxicity. No other dose limiting toxicities were detected.

лизационного синдрома: боли в животе, тошнота — рвота, повышение температуры тела. Других видов лимитирующей токсичности мы не регистрировали.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гранов А. М., Таразов П. Г., Рыжков В. К. и др. //Вопр. онкол. — 1989. — С. 703–709.
2. Freschi A., Lamon S., Robieux L. et al. //Ann. oncol. — 1995. — Vol. 428. — P. 85.
3. Johnson P. J. //J. Hepatol. — 1991. — Vol. 13. — P. 120–127.
4. Konno T. //Eur. J. Cancer. — 1992. — Vol. 28. — P. 403–409.
5. Rilingier N., Gjrich J., Link K. H. et al. //Int. Cong. Chemother, 5-th. — Feb. 1995. — P. 123., Paris, abs 0333.

Поступила 19.12.96 / Submitted 19.12.96

© К. М. Фигурин, Н. О. Арутюнян, 1997
УДК 616.681-006-08

К. М. Фигурин, Н. О. Арутюнян

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЗАБРЮШИННАЯ ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ У БОЛЬНЫХ С КЛИНИЧЕСКИ I СТАДИЕЙ НЕСЕМИНОМНЫХ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧКА

НИИ клинической онкологии

Рак яичка составляет 0,3–1% от всех онкологических заболеваний у мужчин и 7–8% от всех заболеваний яичка [1, 14]. В структуре злокачественных об-

K. M. Figurin, N. O. Arutunyan

PROPHYLACTIC REPTROPERITONEAL LYMPHADENECTOMY IN PATIENTS WITH CLINICAL STAGE I NON-SEMINOMATOUS GERM CELL TESTICULAR TUMORS

Urology Department, Research Institute of Clinical Oncology,
CRC RAMS

Testicular cancer is 0.3 to 1% of all male malignancies, 7 to 8% of all testicular tumors [1, 14] and 4 to 10% of urogenital malignancies [5,7]. Testicular