

©Borgis

*Łukasz Świątłowski, Krzysztof Pyra, Michał Górnik, Tomasz Roman, Jan Sobstyl, Ewa Kuklik, Małgorzata Szczerbo-Trojanowska

Chemoembolizacja zmian przerzutowych w wątrobie z raka jelita grubego za pomocą cząstek nasączonych cytostatykiem

Transarterial chemoembolisation with drug-eluting microspheres in patients with liver metastases from colorectal cancer

Zakład Radiologii Zabiegowej i Neuroradiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Małgorzata Szczerbo-Trojanowska

Słowa kluczowe

chemoembolizacja, przerzuty, rak jelita grubego, Irinotekan

Keywords

chemoembolisation, metastases, colorectal cancer, Irinotecan

Streszczenie

Wstęp. Nowotwór jelita grubego jest trzecim pod względem zachorowalności na raka i czwartym pod względem śmiertelności nowotworem złośliwym na świecie. W momencie rozpoznania około 25% chorych ma jednocześnie przerzuty w wątrobie. Postępowaniem z wyboru jest leczenie operacyjne. Jednakże jedynie u 10-15% chorych jest ono możliwe do przeprowadzenia. U pozostałych chorych standardem postępowania jest wdrożenie paliatywnego leczenia mającego opóźnić progresję zmian w wątrobie. Jedną z terapii jest przętętnicza chemoembolizacja umożliwiająca wybiórcze zamknięcie gałęzi tętnic wątrobowych zaopatrujących przerzuty za pomocą materiału embolizacyjnego z jednoczesnym dostarczeniem chemioterapeutyku do guza.

Cel pracy. Ocena skuteczności leczenia chorych z nieoperacyjnymi przerzutami z raka jelita grubego do wątroby za pomocą chemoembolizacji z użyciem cząstek nasączonych cytostatykiem (DEM-TACE).

Materiał i metody. 22 chorych z przerzutami z gruczolakoraka jelita grubego do wątroby zostało zakwalifikowanych do leczenia na drodze chemoembolizacji. Zabieg przeprowadzono za pomocą cząstek nasączonych cytostatykiem. Czas pomiędzy kolejnymi zabiegami wynosił od 4 do 6 tygodni. Kontrolne badania MR wykonywano 2-3 miesiące po pierwszym zabiegu w celu określenia wyników leczenia w oparciu o skalę mRECIST 1.1.

Wyniki. U chorych wykonano łącznie 88 zabiegów. Techniczne powodzenie zabiegu uzyskano w 95,5%. Kontrolę nad procesem nowotworowym uzyskano u 72,7% chorych. U 2 chorych po kilku tygodniach rozwinął się ropień, który został skutecznie leczony antybiotykoterapią.

Wnioski. Chemoembolizacja z użyciem mikrocząstek nasączonych Irinotekaniem może znajdować zastosowanie w paliatywnym leczeniu chorych ze zmianami przerzutowymi w wątrobie z raka jelita grubego.

Summary

Introduction. Colorectal cancer is the third most frequently diagnosed cancer in the world and simultaneously it is the fourth most deadly one. At the time of diagnosis, approximately 25% of patients have liver metastases. The treatment of choice is surgery. However, the surgery is possible in only about 10-15% of patients. In the remaining patients, the standard procedure is to implement a palliative treatment to delay the progression of liver lesions. One of the treatments is transarterial chemoembolisation conducted by selective closing the hepatic artery supplying metastases in the liver using microspheres with simultaneous delivery of a chemotherapeutic agent to the lesions.

Aim. To evaluate the efficacy of the chemoembolization in patients with non-surgical metastases from colon cancer to the liver. Tumour arteries were embolized by drug-eluting microspheres (DEM-TACE).

Material and methods. 22 patients with metastatic colorectal cancer to the liver were qualified for chemoembolisation which was performed using the particles soaked with the Irinotecan. The time interval between interventions was 4 to 6 weeks. Control MRI was performed about 2-3 months after the first treatment to determine the treatment outcome according to mRECIST 1.1.

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Łukasz Świątłowski
Zakład Radiologii Zabiegowej
i Neuroradiologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. K. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin
tel. +48 (81) 724-41-54
fax +48 (81) 724-48-00
lukasz.swiatlowski@umlub.pl

Results. Patients underwent 88 chemoembolisations. Technical success was obtained in 95.5%. Control of the metastases was achieved in 72.7% of patients. In 2 patients few weeks after chemoembolization a liver abscess developed and was successfully treated by antibiotics.

Conclusions. Chemoembolisation with Irinotecan loaded microparticles may be safely used as a palliative treatment in patients with metastatic disease in the liver from colorectal cancer.

WSTĘP

Nowotwór jelita grubego jest trzecim pod względem zachorowalności na raka i czwartym pod względem śmiertelności nowotworem złośliwym na świecie (1). W momencie diagnozy ok. 25% pacjentów ma rozpoznane 4 stadium choroby z jednoczesnymi (synchronicznymi) przerzutami w wątrobie (2-5). Szacuje się, że u kolejnych ponad 50% pacjentów wystąpią przerzuty w wątrobie podczas ich życia (6, 7). W 80% przypadków przerzuty są ograniczone tylko do wątroby (8). Około 40% chorych umiera, mając przerzuty tylko w wątrobie. Natomiast ponad połowa pacjentów mających przerzuty również poza wątrobą umiera z powodu niewydolności wątroby wskutek progresji zmian w wątrobie. Postępowaniem z wyboru i jednocześnie jedyną radykalną metodą leczenia jest zabieg operacyjny (9). Jednakże jedynie u 10-15% chorych wykonanie go jest możliwe (10). U pozostałych pacjentów standardem postępowania jest wdrożenie paliatywnego leczenia mającego opóźnić progresję zmian w wątrobie.

Istnieje kilka rodzajów małoinwazyjnych zabiegów, mających na celu wydłużenie czasu przeżycia, a przede wszystkim poprawę jakości życia. Jedną z takich zabiegowych terapii jest przętętniczy zabieg chemoembolizacji (ang. *transarterial chemoembolisation* – TACE) (11). Zalety TACE wynikają z faktu, że zmiany przerzutowe w wątrobie otrzymują ukrwienie praktycznie całkowicie z tętnic wątrobowych, które dostarczają do zdrowej wątroby tylko ok. 30% krwi, natomiast główne zaopatrzenie (70%) pochodzi ze strony żyły wrotnej. Podczas przętętniczej chemoembolizacji cewnikujemy selektywnie gałęzie tętnicy wątrobowej zaopatrujące przerzuty i zamykamy je materiałem embolizacyjnym. Dzięki temu uniemożliwiamy dopływ krwi tętniczej do guza, co prowadzi do niedokrwienia i martwicy nowotworu. W połączeniu z jednoczesną infuzją środka chemioterapeutycznego, TACE umożliwia selektywne dostarczanie chemioterapeutyku z jednoczesnym wydłużeniem czasu działania leku na zmianę (12).

W ostatnim czasie do praktyki klinicznej zostało wprowadzonych wiele środków chemioterapeutycznych embolizujących. Jednym z nich są cząstki ładowane chemioterapeutykiem – Irinotekaniem (ang. *drug-eluting beads irinotecan-loaded* – DEBIRI). DEBIRI składa się z cząstek, które mają zdolność wiązania Irinotekanu, który następnie jest uwalniany w miejscu zdeponowania (13). Irinotekan jest chemioterapeutycznym środkiem stosowanym przede wszystkim do systemo-

wego leczenia raka jelita grubego. Jest to półsyntetyczny analog kamptotecyny, naturalnego alkaloidu, i jest on prometabolitem aktywowanym poprzez hydrolizę w normalnym miększu wątroby przez enzymy – karboksyesterazę 1 (CES-1) i karboksyesterazę 2 (CES-2) do aktywnego metabolitu – 7-etylo-10-hydroksy-kamptotecyny (SN-38), która działa poprzez hamowanie topoizomerazy I (14, 15). To działanie hamuje replikację i transkrypcję DNA. Aktywność SN-38 szacuje się na 1000 razy silniejszą niż działanie samego Irinotekanu (16). Liczne badania wykazały, że podczas gdy guzy wątroby (pierwotne lub wtórne) wykazują pewną ekspresję tych enzymów, normalny miększ wątroby ma znacznie większą ekspresję, a tym samym stanowi funkcjonalnie aktywną powierzchnię do konwersji prometabolitu, jakim jest Irinotekan, do dużo silniejszego aktywnego metabolitu, jakim jest SN-38 (17, 18).

W naszym ośrodku przeprowadziliśmy badanie, wykonując wewnątrznaczyniowe zabiegi chemoembolizacji z użyciem mikrocząstek nasączonych cytostatykiem – Irinotekaniem (ang. *drug-eluting microspheres transarterial chemoembolisation* – DEM-TACE) w celu oceny skuteczności leczenia chorych z nieoperacyjnymi przerzutami z raka jelita grubego do wątroby.

CEL PRACY

Celem pracy jest ocena skuteczności leczenia chorych z nieoperacyjnymi przerzutami z raka jelita grubego do wątroby za pomocą chemoembolizacji z użyciem cząstek nasączonych cytostatykiem (DEM-TACE).

MATERIAŁ I METODY

Dwudziestu dwóch chorych z przerzutami z raka jelita grubego do wątroby (12 mężczyzn i 10 kobiet) zostało poddanych zabiegowi chemoembolizacji za pomocą partykuł Tandem, które nasączono chemioterapeutykiem – Irinotekaniem. Wszyscy chorzy mieli więcej niż jeden przerzut w wątrobie. Średnia liczba przerzutów w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosiła 3, a średnia wielkość największej zmiany w najdłuższej osi wyniosła 65 mm (20-110 mm). Chorzy kierowani do chemoembolizacji byli zdyskwalifikowani z zabiegu operacyjnego oraz termoablacji. Średnia wieku chorych to 66 lat (najmłodszy pacjent miał 35 lat, najstarszy 84 lata). Do zabiegu DEM-TACE kwalifikowani byli chorzy z wydolnością wątroby w skali Child-Pugha A i B. Wszyscy chorzy z wyjątkiem jednego pacjenta zostało uprzednio poddanych chemioterapii ogólnej. Jeden pacjent nie wyraził zgody na zastosowanie chemioterapii. Wszyscy pacjenci przeszli zabieg

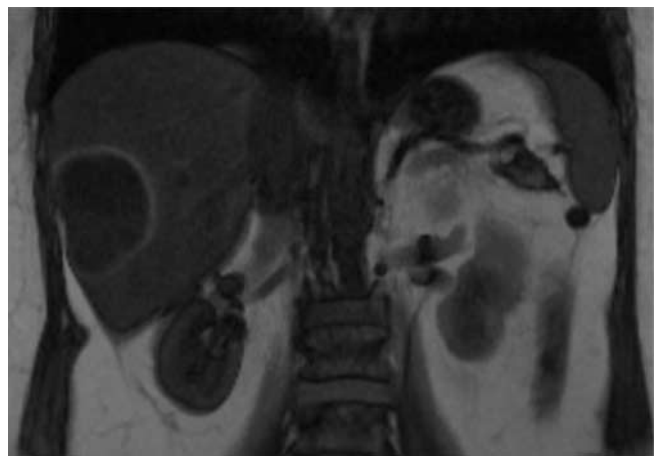
radykalnego usunięcia ogniska pierwotnego. Jedna osoba miała dodatkowe ogniska przerzutowe poza wątrobą. W celu oceny zmian przerzutowych w wątrobie oraz ich kontroli po zabiegu wykonywano badanie rezonansu magnetycznego ze środkiem kontrastującym przed chemoembolizacją (ryc. 1-3) i po kilku etapach chemoembolizacji (ryc. 4-6). Elementami dyskwalifikującymi pacjenta z zabiegu DEM-TACE były: wydolność wątroby typu C w skali Child-Pugha, zakrzepica żyły wrotnej, guz przekraczający 70% miąższu wątroby oraz nieprawidłowe parametry kreatyniny i GFR, wskazujące na niewydolność nerek. Opracowany został protokół zabiegowy, według którego pacjent dostawał jednorazową dawkę antybiotyku z grupy cefalosporyn II lub III generacji oraz 10 mg morfiny podskórnie przed samym zabiegiem. Podczas chemoembolizacji, gdy występowała konieczność, pacjent otrzymywał leki przeciwbólowe – 100 mg ketonalu *i.v.*, perfolgan 1 g *i.v.* oraz w wyjątkowych sytuacjach morfinę w dawkach dzielonych po 2 mg dożylnie co 10 min do maksymalnej dawki dostosowanej do wagi ciała chorego. W momencie podawania morfiny pacjent był monitorowany. U części pacjentów zgłaszających nudności lub gdy występowały wymioty, bezpośrednio po zabiegu podawany był ondansetron 2 x 4 mg w odstępie 10 min. Chemoembolizację przeprowadzano za pomocą cząstek Tandem (CeloNova BioSciences). Zastosowane były 2 lub 3 ml cząstki o średnicy 75 lub 100 μm w formie suchej, które po nasączeniu Irynotekanem i zetknięciu się ze środowiskiem jonowym pęcznieją o mniej niż 5%. Cząstki zostawały nasączone lekiem w dniu zabiegu. W każdym przypadku do nasączania zastosowana została jedna 5 ml fiolka zawierająca 20 mg Irynotekanu w 1 ml. Czas potrzebny na „ładowanie” cząstek lekiem wynosi 60 min. Po tym czasie 98% (\pm 2%) leku w nich się znajdowało. Zabieg przeprowadzany był w znieczuleniu miejscowym (2% 10 ml roztworu lignokainy podawanego podskórnie). Poprzedzało go badanie angiograficzne pnia trzewnego i tętnicy kręzkowej górnej w celu zlokalizowania zaopatrzenia zmian przerzutowych w wątrobie (ryc. 7, 8). Wykorzystywano cewniki typu Cobra 4Fr, Cobra 5Fr, 5Fr Sim 1, 5Fr Sim 2. U większości chorych w celu selektywnego cewnikowania tętnic zaopatrujących zmiany rozrostowe użyty został mikrocewnik Progreat (Terumo) lub Direxion (Boston). Chemoembolizację powtarzano co 4-6 tygodni aż do momentu całkowitego zamknięcia naczyń zaopatrujących zmiany (ryc. 9). Kontrolne badanie MR wykonywano 2-3 miesiące po pierwszym zabiegu w celu określenia wyników leczenia (ryc. 4-6). Oceny remisji, stabilizacji bądź progresji dokonywano w oparciu o skalę mRECIST 1.1.

WYNIKI

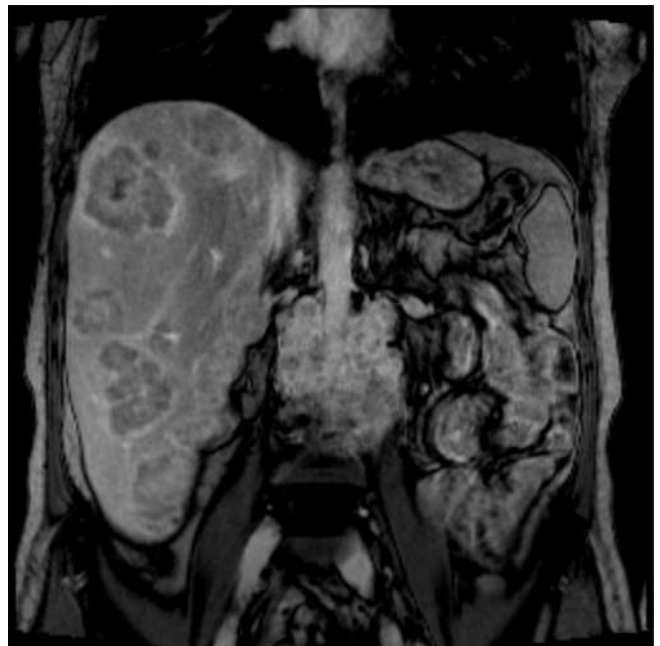
W okresie od października 2012 do czerwca 2016 roku 22 chorych z przerzutami z gruczolakoraka jelita grubego do wątroby zostało zakwalifikowanych do zabiegu chemoembolizacji. U 22 chorych wykonano 88 zabiegów. Średnio na jednego pacjenta



Ryc. 1. Chory B.J. Badanie MR przed zabiegiem

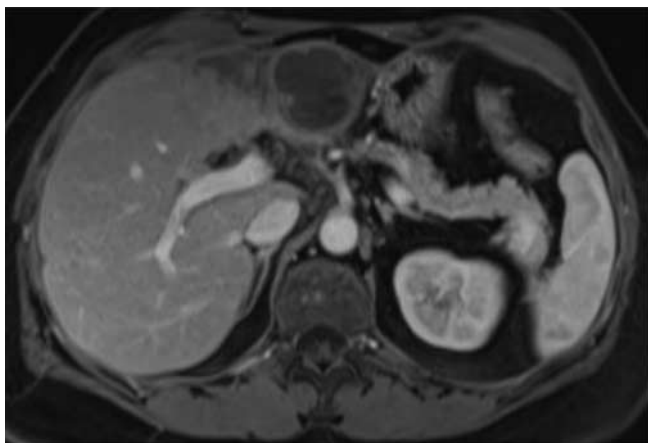


Ryc. 2. Chory B.J. Badanie MR przed zabiegiem



Ryc. 3. Chory K.M. Badanie MR przed zabiegiem. Liczne zmiany przerzutowe

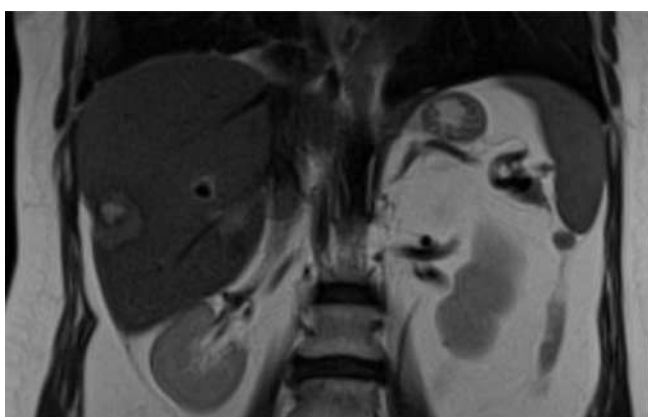
przypadają 4 zabiegi. Techniczne powodzenie zabiegu uzyskano w 95,5%. U jednego chorego doszło do odcinkowego rozwarstwienia pnia trzewnego, które



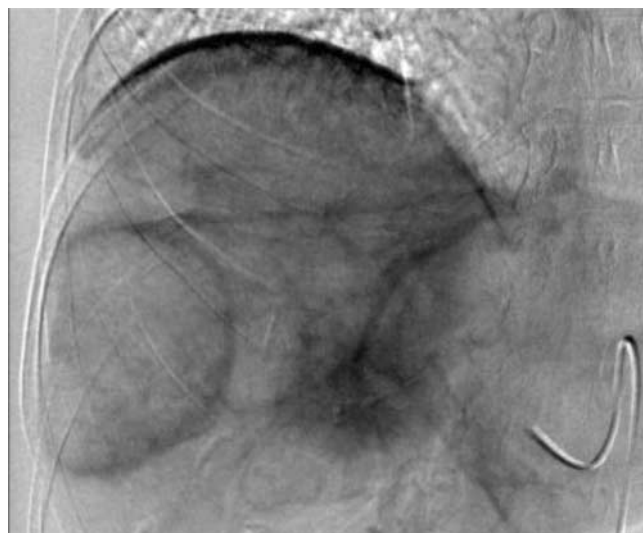
Ryc. 4. Chory B.J. Badanie MR po zabiegu



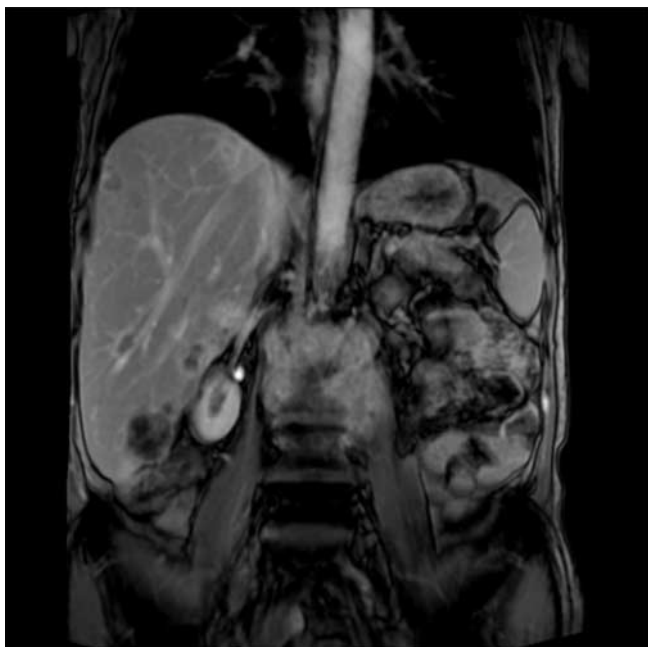
Ryc. 7. Chory B.J. angiografia faza wczesna – widać wzmocnienie zmiany przerzutowej w fazie tętniczej



Ryc. 5. Chory B.J. Badanie MR po zabiegu. Znaczące zmniejszenie chemoembolizowanej zmiany



Ryc. 8. Chory B.J. angiografia faza późna – widać charakterystyczne wzmocnienie zmiany przerzutowej pozostające w fazie żylniej



Ryc. 6. Chory K.M. Badanie MR po zabiegu. Znaczna regresja zmian przerzutowych



Ryc. 9. Chory B.J. angiografia wykonana po kilku zabiegach chemoembolizacji

uległo samoistnemu wygojeniu. Następnego dnia wykonano angiografię, która wykazała prawidłowy obraz tętnicy i zabieg został wykonany. Średni czas zabiegu wyniósł 75 min. Czas pobytu chorego w szpitalu mie-

ścił się w przedziale od 3 do 7 dni, średnio 4 doby. Podczas każdego zabiegu podano 100 mg Irynoteka-

nu zaabsorbowanego przez 2 lub 3 ml cząstki o średnicy 75 lub 100 um. Czas pomiędzy kolejnymi zabiegami DEM-TACE wynosił 4-6 tygodni. Średni okres przeżycia od wykonania pierwszego zabiegu wyniósł 12 miesięcy. Najkrótszy czas przeżycia wyniósł 4 miesiące, a najdłużej żyjący pacjent przeżył 22 miesiące. Sześciu chorych jest nadal w obserwacji. Kontrolne badanie MRI wykonywano po 3 zabiegach. Według kryteriów skali mRECIST 1.1 kontrolę nad procesem nowotworowym uzyskano u 16 chorych (72,7%). Z tej grupy pacjentów u 14 zmiany określono jako stabilne (zmniejszenie zmiany $\leq 30\%$ lub powiększenie zmiany $\leq 20\%$), u 2 chorych wystąpiła częściowa regresja (zmniejszenie średnicy guza $\geq 30\%$), natomiast u 6 chorych (27,2%) wystąpiła progresja zmian w wątrobie (wzrost zmiany $\geq 20\%$ lub obecność nowych ognisk). U wszystkich pacjentów obserwowano zespół poembolizacyjny. Występował ból o różnym nasileniu. W większości przypadków był on łagodzony poprzez podawane w czasie zabiegu środki przeciwbólowe (ketonal, perfalgan). W nielicznych przypadkach podawana była morfina dożylnie. W tych sytuacjach chory był podłączany do systemu monitorującego. W 40% przypadków wystąpiły nudności i wymioty, które ustępowały po podaniu ondansetronu. Zespół poembolizacyjny utrzymywał się około 2-3 dni. U wszystkich chorych dochodziło do wzrostu wskaźników wątrobowych (ALP, AspAT, AIAT, GGTP) po zabiegu. Parametry te wracały do normy w okresie kilku dni (średnio 4 dni) po zabiegu. U jednego chorego okres ten trwał około tygodnia. U dwóch chorych po zabiegu rozwinął się ropień w wątrobie, który był skutecznie leczony antybiotykoterapią. W tych dwóch przypadkach odstęp pomiędzy kolejnym zabiegiem wyniósł ponad 2 miesiące. Zdecydowana większość chorych wskazywała na poprawę jakości życia po zabiegu.

DYSKUSJA

Przełtętnicza chemoembolizacja (TACE) polega na wybiórczym i bezpośrednim podaniu chemioterapeutyku poprzez tętnice wątrobowe do naczyń zaopatrujących zmiany przerzutowe w wątrobie wraz z podaniem środka powodującego ich zamknięcie. W ten sposób zamknięty zostaje dopływ krwi tętniczej do zmiany nowotworowej, co skutkuje brakiem dostarczenia tlenu i substancji odżywczych do zmian przerzutowych w wątrobie (19). Zabieg ten znajduje coraz szersze zastosowanie szczególnie w odniesieniu do dobrze unaczynionych zmian przerzutowych w wątrobie (20).

W ostatnim czasie rośnie liczba zabiegów TACE z użyciem cząstek uwalniających lek (ang. *drug-eluting microspheres* – DEM). Najczęściej stosowanym cytostatykiem była do tej pory doksorubicyna, która znalazła zastosowanie w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) podczas terapii TACE. Ponadto zabiegi TACE z użyciem doksorubicyny znalazły się zarówno w Europejskich (European Association for the Study of the Liver – EASL, European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC), jak i Amerykańs-

kich (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) algorytmach leczenia HCC (21, 22).

Zabiegi chemoembolizacji są coraz częściej analizowane w odniesieniu do leczenia przerzutów gruczolakoraka jelita grubego do wątroby za pomocą kulek uwalniających lek ładowanych Irynotekanem (DEBIRI). W badaniach przedklinicznych dowiedziono, że podczas DEBIRI Irynotekan ma dużo lepszą farmakokinetykę w odniesieniu do działania na guza, porównując jego zastosowanie do chemioterapii dożylnej lub przełtętnicznej (ang. *hepatic intra-arterial chemotherapy* – HIAC) (23).

W naszej publikacji zawarliśmy wyniki uzyskane z leczenia przerzutów gruczolakoraka jelita grubego do wątroby metodą DEM-TACE z użyciem Irynotekanu i porównaliśmy do wyników uzyskanych przez innych autorów.

W jednym z badań z 55 chorymi, u których zawiódła chemioterapia, zarówno pierwszego, drugiego, jak i trzeciego rzutu, zastosowano DEBIRI. Częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 75% chorych z czasem przeżycia wynoszącym średnio 19 miesięcy i czasem wolnym od progresji 11 miesięcy (24).

W randomizowanym badaniu wykonanym na 74 chorych Fiorentini i wsp. wykonali zabieg DEBIRI (36 pacjentów) lub systemową chemioterapię (FOLFIRI – 38 pacjentów). Wyniki wykazały częściową lub całkowitą odpowiedź na zmiany w wątrobie u 24 chorych poddanych DEBIRI (68,6%), a w przypadku pacjentów poddanych FOLFIRI – u 7 osób (20%). Średni czas przeżycia był dłuższy po DEBIRI i wyniósł 22 miesiące, w przypadku FOLFIRI – 15 miesięcy (25).

W badaniu Narayanana i wsp. wykonali 47 zabiegów DEBIRI u 28 pacjentów, z czego 22 chorych miało przerzuty z raka jelita grubego. Wykazali, że DEBIRI jest dobrze tolerowanym sposobem leczenia, który można bezpiecznie stosować w paliatywnym leczeniu przerzutów do wątroby z raka jelita grubego, z medianą OS od pierwszego zabiegu DEBIRI wynoszącą średnio 13,3 miesiąca (26).

W naszym zakładzie uzyskaliśmy poprawę bądź stabilizację choroby w 72,7% przypadków. Średni czas przeżycia od momentu wykonania pierwszej chemoembolizacji wyniósł 12 miesięcy, biorąc pod uwagę również chorych, którzy wciąż żyją. Jest to wynik porównywalny do uzyskanego w badaniu Narayanana i wsp., natomiast zdecydowanie krótszy do wyniku uzyskanego w badaniu Fiorentini i wsp. (25, 26). Różnice w czasach przeżycia i odpowiedzi guza na leczenie w porównaniu do badań innych autorów mogą wynikać z braku standaryzacji w kwalifikacji pacjentów do leczenia metodą DEM-TACE oraz z tego, że u wszystkich leczonych przez nas chorych zmiany w wątrobie były wielogniskowe. Przeszli oni leczenie systemowe i zostali zakwalifikowani do naszego zabiegu w momencie braku odpowiedzi ze strony chemioterapii.

Uzyskane przez nas wyniki potwierdzają doświadczenia innych autorów o przeciwnowotworowym działaniu cząstek nasączonych Irynotekanem na zmiany przerzutowe w wątrobie. Konieczne jest jednak dalsze prowadzenie prac w tym zakresie i wprowadzenie

algorytmu z uwzględnieniem leczenia przerzutów raka jelita grubego w wątrobie za pomocą DEBIRI.

WNIOSKI

Chemoembolizacja z użyciem mikrocząstek ładowanych Irinotekaniem może znajdować za-

stosowanie w paliatywnym leczeniu pacjentów ze zmianami przerzutowymi w wątrobie z raka jelita grubego, którzy zostali zdyskwalifikowani z innych skutecznych metod leczenia. Pozwala uzyskać wydłużenie czasu przeżycia i poprawę jakości życia.

PIŚMIENNICTWO

1. World Health Organization: International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
2. Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, Fusai G: Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2014; 101: 605-612.
3. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P et al.: Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2037-2045.
4. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T et al.: Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009; 20: 985-992.
5. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL et al.: Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006; 94: 982-999.
6. Jemal A, Siegel R, Ward E et al.: Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
7. Steele G, Ravikumar TS: Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. *Ann Surg* 1989; 210: 127-138.
8. Manfredi S, Lepage C, Hatem C et al.: Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006; 244: 254-259.
9. Cauchy F, Faivre S, Belghiti J: Surgical results after downstaging of initially marginal or non-resectable liver metastases. *Dig Dis* 2012; 30: 2-14.
10. Ruers T, Bleichrodt RP: Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and results. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1023-1033.
11. Eichler K, Zangos S, Mack MG et al.: First human study in treatment of unresectable liver metastases from colorectal cancer with irinotecan-loaded beads (DEBIRI). *Int J Oncol* 2012 Oct; 41(4): 1213-1220.
12. Vogl TJ, Zangos S, Eichler K et al.: Colorectal liver metastases: Regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update. *Eur Radiol* 2007 Apr; 17(4): 1025-1034.
13. Brown DB, Nikolic B, Covey AM et al.: Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 2012 Mar; 23(3): 287-294.
14. Kawato Y, Aonuma M, Hirota Y et al.: Intracellular roles of SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, in the antitumor effect of CPT-11. *Cancer Res* 1991; 51(16): 4187-4191.
15. Pommier Y, Leo E, Zhang H, Marchand C: DNA topoisomerases and their poisoning by anticancer and antibacterial drugs. *Chem Biol* 2010; 17(5): 421-433.
16. Ramesh M, Ahlawat P, Srinivas NR: Irinotecan and its active metabolite, SN-38: review of bioanalytical methods and recent update from clinical pharmacology perspectives. *Biomed Chromatogr* 2010; 24(1): 104-123.
17. Strassburg CP, Manns MP, Tukey RH: Expression of the UDP-glucuronosyltransferase 1A locus in human colon. Identification and characterization of the novel extrahepatic UGT1A8. *J Biol Chem* 1998; 273(15): 8719-8726.
18. Xu G, Zhang W, Ma MK, McLeod HL: Human carboxylesterase 2 is commonly expressed in tumor tissue and is correlated with activation of irinotecan. *Clin Cancer Res* 2002; 8(8): 2605-2611.
19. Bilbao JI, de Luis E, García de Jalón JA et al.: Comparative study of four different spherical embolic particles in an animal model: a morphologic and histologic evaluation. *Vasc Interv Radiol* 2008 Nov; 19(11): 1625-1638.
20. De Groote K, Prenen H: Intrahepatic therapy for liver-dominant metastatic colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2015 Sep 15; 7(9): 148-152.
21. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases: Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022.
22. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-943.
23. Rao PP, Pascale F, Seck A et al.: Irinotecan loaded in eluting beads: preclinical assessment in a rabbit VX2 liver tumor model. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 1448-1459.
24. Martin RC 2nd, Scoggins CR, Tomalty D et al.: Irinotecan drug-eluting beads in the treatment of chemo-naive unresectable colorectal liver metastasis with concomitant systemic fluorouracil and oxaliplatin: results of pharmacokinetics and phase I trial. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1531-1538.
25. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M et al.: Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) compared to intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012 Apr; 32(4): 1387-1395.
26. Narayanan G, Barbery K, Suthar R et al.: Transarterial chemoembolization using DEBIRI for treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res* 2013 May; 33(5): 2077-2083.

otrzymano/received: 02.03.2017
zaakceptowano/accepted: 24.03.2017