ЕНДОВАСКУЛЯРНЕ ЛІКУВАННЯ ПОШИРЕНОЇ ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНОЇ КАРЦИНОМИ: ДОСВІД ОДНОГО ЦЕНТРУ

В.А. КОНДРАТЮК, І.А. МАЗАНОВИЧ

Національний інститут хірургії та трансплантології
імені О.О. Шалімова НАМН України, м. Київ

*Conflict of Interest Statement (We declare that we have no conflict of interest).

*Заява про конфлікт інтересів (Ми заявляємо, що у нас немає ніякого конфлікту інтересів).

*Заявление о конфликте интересов (Мы заявляем, что у нас нет никакого конфликта интересов).

*No human/animal subjects policy requirements or funding disclosures.

*Жодний із об'єктів дослідження (людина/тварина) не підпадає під вимоги політики щодо розкриття інформації фінансування.

*Ни один из объектов исследования не подпадает под политику раскрытия информации финансирования.

*Date of submission — 10.08.21

*Дата подачі рукопису — 10.08.21

*Дата подачі рукописи — 10.08.21

*Date of acceptance — 15.09.21

*Дата ухвалення — 15.09.21

*Дата одобрения к печати — 15.09.21

Мета роботи – визначити місце трансартеріальної хіміоемболізації (TAXE) у сучасному протоколі лікування пацієнтів з поширеною гепатоцелюлярною карциномою та шляхом оптимізації показань і протипоказань поліпшити результати комплексного лікування цих пацієнтів.

Матеріали та методи. У 2011–2021 рр. виконано 242 процедури TAXE 112 пацієнтам з неоперабельною гепатоцелюлярною карциномою, зокрема емболізацію з використанням ліпідодо – 53 пацієнтам, із застосуванням елютувальних сфер – 58. Усім пацієнтам проводили як мінімум 1 процедуру TAXE (максимально – 5). Рішення про повторну процедуру TAXE приймали індивідуально з урахуванням поширення ураження (при білобарних ураженнях виконували як мінімум 2 унілобарні процедури TAXE) і реакції пухлини на втручання.

Результати. Оцінку результатів TAXE проводили згідно з критеріями mRECIST. Повну відповідь пухлини (CR) відзначено в 3 (2,7 %) випадках, часткову (PR) – у 68 (60,7 %), стабілізацію процесу (SD) – у 29 (25,9 %), прогресування (PD) – у 12 (10,7 %). Переконливих даних щодо переваги однієї із застосованих методик TAXE не виявлено. Повторні курси TAXE збільшують загальну ефективність методики.

Висновки. Застосування TAXE у пацієнтів з неоперабельною гепатоцелюлярною карциномою дало змогу з мінімальною інвазивністю зменшити або стабілізувати ріст пухлини в 89,3 % випадків. Багаторазове виконання процедури дало змогу підвищити ефективність методики на 21,2 %.

Ключові слова: гепатоцелюлярна карцинома; артеріальна хіміоемболізація.

Перелік скорочень

ГЦК	Гепатоцелюлярна карцинома
TAXE	Трансартеріальна хіміоемболізація

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) є п'ятим за поширенням онкозахворюванням у світі. Серед причин смертності від онкологічних захворювань посідає друге місце [1]. Близько 90 % випадків ГЦК виникають на тлі хронічних ушкоджень печінки, найчастішими з яких є хронічні гепатити, алкогольне ушкодження печінки, вживання афлатоксинів. У світі 54 % випадків ГЦК пов'язані з гепатитом В, 31 % – з гепатитом С, решта зумовлені іншими причинами [2]. Станом на 2012 р. Україна посідала 9-те місце в Європі за поширенням ГЦК – 1567 випадків на 100 тис. населення.

Незважаючи на прогрес у радикальних хірургічних методах лікування пухлин печінки, близько 70 % пацієнтів з ГЦК показана локорегіональна і паліативна терапія [3]. Трансартеріальна хіміоемболізація (ТАХЕ) вперше була запропонована R. Yamada та співавт. [4]. У 2002 р. опубліковано результати рандомізованих досліджень, які довели перевагу ТАХЕ порівняно з контрольною групою в лікуванні неоперабельної ГЦК [5, 6]. Нині ТАХЕ є найефективнішою малоінвазивною методикою лікування пацієнтів з місцево-поширеною ГЦК, яким радикальне хірургічне втручання протипоказане [7]. Поєднання двох чинників, що пошкоджують пухлину (ішемія та цитотоксична дія), дає змогу зменшити або сповільнити ріст пухлини і підвищити виживаність та якість життя пацієнтів з неоперабельною ГЦК. Існують 2 види ТАХЕ – із застосуванням масляних контрастних речовин (м-ТАХЕ)) та елютувальних сфер (ес-ТАХЕ). Істотних переваг однієї з методик у лікуванні ГЦК більшість авторів не виявили [8].

Мета роботи – визначити місце трансартеріальної хіміоемболізації в сучасному протоколі лікування пацієнтів з поширеною гепатоцелюлярною карциномою та шляхом оптимізації показань і протипоказань по-

ліпшити результати комплексного лікування цих пацієнтів.

Матеріали та методи

У 2011–2021 рр. у відділі ендovasкулярної хірургії Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України виконано 242 процедури ТАХЕ 112 пацієнтам з ГЦК. Чоловіків було 64 (57,2 %), жінок – 48 (42,8 %). Середній вік пацієнтів – 62 роки.

Усі пацієнти були нерезектабельними. У 71 пацієнта діагностовано поодинокі вузли, у 41 – множинні, зокрема у 15 з білатеральним розташуванням. м-ТАХЕ виконано 53 пацієнтам, ес-ТАХЕ – 58.

Критеріями залучення: 1) підтверджений діагноз ГЦК та стадія захворювання А-С згідно з критеріями BCLC, 2) клас А або В за Child–Pugh; 3) неможливість виконання радикальної резекції печінки або наявність високого ризику через поширення процесу та/або стан печінкової паренхіми.

Критерії вилучення: 1) значне погіршення функції печінки (рівень білірубину >70 мкмоль/л, підвищення вмісту аланінаміно-трансферази і аспартатамінотрансферази втричі щодо максимального нормального значення); 2) гострі запальні процеси; 3) ниркова недостатність; 4) ECOG статус >2. Тромбоз ворітної вени як критерій вилучення не розглядали.

Усім пацієнтам виконували повний комплекс загальноклінічних обстежень, комп'ютерну томографію печінки з контрастним підсиленням, за показаннями – магнітно-резонансну і позитронно-емісійну томографію. Усі пацієнти підписали письмову згоду на проведення втручання.

Виконання ТАХЕ

Усі втручання проведено в рентгеноопераційних відділах ендovasкулярної хірургії Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України. Під постійним кардіомоніторингом виконували крізькатетерну ангіографію верхньої брижової артерії і черевного стовбура, за потреби – у декількох проекціях. Після визначення одного чи декількох цільових артеріальних стовбурів в їх просвіт вводили катетер або мікрокатетер. У разі м-ТАХЕ у просвіт цільових артерій повільно вводили попередньо підготовлену

КОНДРАТЮК Вадим Анатолійович
к. мед. н., старший науковий співробітник відділу
ендovasкулярної хірургії та ангіографії
Національного інституту хірургії і трансплантології
імені О.О. Шалімова НАМН України
Адреса: 03142, м. Київ, вул. Семашка, 15, кв. 281
Тел.: (067) 959-43-62
E-mail: admin@evsu.org
ORCID ID: 0000-0002-2506-5009

суміш 10 мл ліпідолу та 50–100 мг доксорубіцину, іноді – у поєднанні з мітоміцином С (5–10 мг) або цисплатиною (50–100 мг). Після закінчення введення масляної суміші в просвіт цільових артерій вводили частини геласпону до досягнення субстазу контрастної речовини при контрольній ангиографії. У разі ес-TAXE в просвіт артерії вводили елютувальні сфери НераSphere (Merit Medical, США) або Life Pearl (Terumo, Японія) діаметром 100–300 мкм, попередньо навантажені 50–75 мг доксорубіцину. Усім пацієнтам виконували як мінімум 1 (максимально 5) процедуру TAXE. Рішення про повторну TAXE приймали індивідуально з урахуванням поширення ураження (при білобарних ураженнях виконували як мінімум 2 унілобарні процедури TAXE) і реакції пухлини на втручання.

Результати

У всіх пацієнтів відзначено постемболізаційний синдром різної тяжкості: болі, тяжкість у ділянці печінки, симптоми системної інтоксикації. Тривалість постемболізаційного синдрому становила 1–4 дні. Призначали знеболювальну, дезінтоксикаційну, протизапальну терапію.

Результати TAXE оцінювали за критеріями mRECIST (табл. 1).

Переконаливих даних щодо переваги однієї із застосованих методик не виявлено.

Летальних наслідків, пов'язаних з хіміо-емболізацією, не було. Із ускладнень відзначено кровотечі, пов'язані з постемболізаційним розривом пухлини (в обох випадках кровотечу зупинено ендovasкулярно), парез нижніх кінцівок, імовірно, пов'язаний із закидом емболізату в артерію Адамкевича (вилікувано консервативно), постемболізаційні гематоми (n=4), також вилікувані консервативно.

Результати хіміоемболізації залежно від кількості проведених курсів наведено в табл. 2.

Обговорення

Більшість процедур TAXE виконано трансфеморальним доступом, трансбрахіальний доступ застосовували у разі виразної звивистості клубових артерій і гострого кута відходження черевного стовбура, що перешкоджало проведенню катетера феморальним доступом. Цільові артерії для TAXE визначали з урахуванням поширення пухлинного процесу, намагаючись провести катетер чи мікрокатетер якомога ближче до вогнища. У 38 випадках поширення пухлинного процесу на всю частку цільовою артерією обрано стовбур правої

Таблиця 1. Результати TAXE згідно із mRECIST

Результат	м-TAXE	ес-TAXE	Разом
Повна відповідь (CR)	1 (1,8 %)	2 (3,4 %)	3 (2,7 %)
Часткова відповідь (PR)	35 (64,8 %)	33 (56,9 %)	68 (60,7 %)
Стабілізація процесу (SD)	13 (24,2 %)	16 (27,6 %)	29 (25,9 %)
Прогресування (PD)	5 (9,2 %)	7 (12,1 %)	12 (10,7 %)
Усього	54 (100,0 %)	58 (100,0 %)	112 (100,0 %)

Таблиця 2. Результати TAXE залежно від кількості проведених курсів

Результат	Кількість курсів			Разом
	1	2	≥3	
Повна відповідь	–	1 (2,4 %)	2 (5,4 %)	3 (2,7 %)
Часткова відповідь	10 (30,3 %)	27 (64,2 %)	31 (83,8 %)	68 (60,7 %)
Стабілізація	16 (48,5 %)	9 (21,5 %)	4 (10,8 %)	29 (25,9 %)
Прогресування	7 (21,2 %)	5 (11,9 %)	–	12 (10,7 %)
Усього	33 (100,0 %)	42 (100,0 %)	37 (100,0 %)	112 (100,0 %)

або лівої печінкової артерії, у 74 випадках солітарних вогнищ мікрокатетер проводили в сегментарні або субсегментарні печінкові артерії. У разі ураження обох часток за одну процедуру емболізували гілки лише однієї дольової артерії. У 3 випадках, поряд з гілкою печінкової артерії, пухлина кровопостачалася з правої діафрагмальної артерії та міжреберних артерій. Їх додаткову емболізацію виконували одномоментно або під час наступної сесії.

Вибір між м-TAXE і ес-TAXE здійснювали з урахуванням досвіду роботи оператора з елютувальними сферами, а також доступності матеріалів. Так, до 2016 р. через недоступність елютувальних сфер переважно виконували м-TAXE, з 2019 р. у зв'язку з відсутністю реєстрації в Україні

масляних контрастних речовин виконували лише ес-TAXE.

Отримані результати свідчать про ефективність використання хіміоемболізації у пацієнтів з поширеною ГЦК. Статистично значущої різниці в ефективності між методами хіміоемболізації не виявлено. Повторні курси TAXE збільшують загальну ефективність методики.

Висновки

Застосування TAXE у пацієнтів з неоперабельною ГЦК дало змогу з мінімальною інвазивністю зменшити або стабілізувати ріст пухлини у 89,3 % випадків.

Багаторазове виконання процедури дало змогу підвищити ефективність методики на 21,2 %.

References

1. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003;362(9399):1907-17. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14964-1 PMID: 14667750.
2. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: Which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30(1):6-25. doi: 10.1007/s00270-006-0062-3 PMID: 17103105.
3. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019 PMID: 29628281.
4. Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology*. 1983;148(2):397-401. doi: 10.1148/radiology.148.2.6306721 PMID: 6306721.
5. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35(5):1164-71. doi: 10.1053/jhep.2002.33156 PMID: 11981766.
6. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9319):1734-9. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08649-X PMID: 12049862.
7. Lanza E, Donadon M, Poretti D, et al. Transarterial therapies for hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*. 2016;6(1):27-33. doi: 10.1159/000449347 PMID: PMC5159740 PMID: 27995085.
8. Song JE, Kim DY. Conventional vs drug-eluting beads transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2017 June 28;9(18):808-14. doi: 10.4254/wjh.v9.i18.808 PMID: PMC5491403 PMID: 28706579.

ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОЙ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

В.А. КОНДРАТЮК, И. А. МАЗАНОВИЧ

Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А.А. Шалимова НАМН Украины, г. Киев

Цель работы – определить место трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) в современном протоколе лечения пациентов с распространенной гепатоцеллюлярной карциномой и путем оптимизации показаний и противопоказаний улучшить результаты комплексного лечения этих пациентов.

Материалы и методы. В 2011–2021 гг. выполнены 242 процедуры ТАХЭ 112 пациентам с неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномой, в частности эмболизацию с использованием липиола – 53 пациентам, с применением элютирующих сфер – 58. Всем пациентам проводили как минимум 1 процедуру ТАХЭ (максимально – 5). Решение о

повторной процедуре ТАХЭ принимали индивидуально с учетом распространения поражения (при билобарных поражениях выполняли как минимум 2 унилобарные процедуры ТАХЭ) и реакции опухоли на вмешательство.

Результаты. Оценку результатов ТАХЭ проводили согласно критериям mRECIST. Полный ответ опухоли (CR) отмечен в 3 (2,7 %) случаях, частичный (PR) – в 68 (60,7 %), стабилизация процесса (SD) – в 29 (25,9 %), прогрессирование (PD) – в 12 (10,7 %). Убедительные данные о преимуществе одной из примененных методик не выявлены. Повторные курсы ТАХЭ увеличивают общую эффективность методики.

Выводы. Использование ТАХЭ у пациентов с неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномой позволило с минимальной инвазивностью уменьшить или стабилизировать рост опухоли в 89,3 % случаев. Многократное выполнение процедуры позволило повысить эффективность методики на 21,2 %.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома; артериальная химиоэмболизация.

ENDOVASCULAR TREATMENT OF COMMON HEPATOCELLULAR CARCINOMA: THE EXPERIENCE OF ONE CENTER

V.A. KONDRATIUK, I.A. MAZANOVYCH

Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation NAMS of Ukraine, Kyiv

Objective – to determine the place of transarterial chemoembolization of the liver (TACE) in the modern protocol for treating patients with common hepatocellular carcinoma and by optimizing indications and contraindications to improve the results of complex treatment of these patients.

Materials and methods. During the period 2011–2021 242 TACE procedures were performed on 112 patients with inoperable hepatocellular carcinoma. Conventional lipiodol embolization (c-TACE) was performed in 53 patients, procedures with drug eluting beads (DEB-TACE) – in 58. All patients underwent a minimum of 1, a maximum of 5 TACE procedures. The decision to re-TACE was made individually, according the prevalence of the lesion (for bilobar lesions performed at least 2 unilobar TACE) and the tumor's response to the intervention.

Results. TACE results were evaluated according to mRECIST criteria: complete tumor response (CR) was noted in 3 (2.7 %) cases, partial (PR) – in 68 (60.7 %) cases, process stabilization (SD) – in 29 (25.9 %), progression (PD) – 12 (10.7 %) cases. According by the obtained results, convincing data for the superiority of any of the applied TACE methods were not found. Repeated TACE courses increase the overall effectiveness of the treatment.

Conclusions. The use of TACE in patients with inoperable hepatocellular carcinoma allows with minimal invasiveness to reduce or stabilize tumor growth in 89.3 % of cases. Repeated performance of the procedure allows to increase the treatment efficiency by 21.2 %.

Key words: hepatocellular carcinoma; chemoembolization.