

ВИРШКЕ Э. Р., КОСЫРЕВ В. Ю., ДОЛГУШИН Б. И.
VIRSHKE E. R., KOSYREV V. JU., DOLGUSHIN B. I.

Гепатоцеллюлярный рак, BCLC B: в поисках оптимального лечения.

Интервенционные радиологические технологии в лечении больных ГЦР

Цитирование: Виршке Э. Р., Косырев В. Ю., Долгушин Б. И. Гепатоцеллюлярный рак, BCLC B: в поисках оптимального лечения. Интервенционные радиологические технологии в лечении больных ГЦР // Злокачественные опухоли.— 2016.— № 4, спецвыпуск 1. С.— 26–28.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1-26–28

Резюме

В настоящее время в лечении больных с ГЦР в подавляющем большинстве случаев применяются интервенционные радиологические (ИР) технологии. Локорегионарные технологии могут быть применены практически на всех этапах лечения больных с ГЦР. Выполнение того или иного ИР вмешательства зависит от распространенности опухолевого поражения, соматического статуса пациента и этапа лечения. Наиболее важное значение имеют ИР методики, используемые в качестве специального противоопухолевого лечения, одним из которых является трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ). Современные лечебные учреждения располагают основным арсеналом терапевтических методик (включая локорегионарные) и выбор метода лечения в каждом конкретном случае во многом зависит от технологических возможностей клиники и клинического опыта врачей. Не смотря на то, что локорегионарные методики выполняются уже достаточно длительный период времени, до сих пор не разработан оптимальный алгоритм их применения в лечении больных с ГЦР.

Сегодня интервенционные радиологические технологии, применяемые в качестве локорегионарной терапии, позволяют расширить возможности потенциально радикальных методов лечения (резекция, трансплантация печени) и проводить специальное противоопухолевое лечение у большинства неоперабельных больных ГЦР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

гепатоцеллюлярный рак, интервенционные радиологические технологии, локорегионарное лечение, трансартериальная химиоэмболизация

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Все авторы – ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: virshke@mail.ru

Современная стратегия лечения больных ГЦР, в подавляющем большинстве случаев подразумевает использование тех или иных интервенционных радиологических (ИР) технологий в зависимости от распространенности опухолевого поражения, соматического статуса пациента и этапа лечения. Направленность применения ИР технологий можно разделить на три основные группы: I – методики, позволяющие расширить хирургические показания путем уменьшения опухолевого объема, либо инициируя гипертрофию не пораженной доли печени. К этой группе можно отнести и противоопухолевые технологии, применяемые в качестве «бридж терапии» для больных, находящихся в листе ожидания трансплантации печени. Группа II – это пункционные и внутрисосудистые вмешательства (и их комбинация), применяемые в качестве специального противоопухолевого лечения. К III-й группе можно отнести все ИР вмешательства, направленные на купирование осложнений хирургического лечения, либо трансплантации, а так же гиперспленизма и механической желтухи при их развитии.

На рисунке № 1 представлены ИР-вмешательства, применяемые на различных этапах лечения больных ГЦР.

Как видно, различные ИР технологии применяются практически на всех этапах, но наиболее важное значение имеют методики, используемые в качестве специального противоопухолевого лечения, так как подавляющее большинство пациентов с ГЦР не подлежат ни трансплантации, ни резекции печени и всего несколько лет назад рассматривались как инкурабельные.

В настоящее время современные крупные лечебные учреждения располагают основным арсеналом терапевтических методик (ИР входит в их число). Выбор метода лечения в каждом конкретном случае во многом зависит от технологических возможностей клиники и клинического опыта врачей [1, 2].

При ранней стадии заболевания больному может быть предложено оперативное лечение (резекция или трансплантация). Неоперабельные больные, в зависимости от опухолевой распространенности и соматического статуса могут рассматриваться в качестве кандидатов для проведения локальной абляции (путем чрескожной радиочастотной – РЧА, микроволновой –

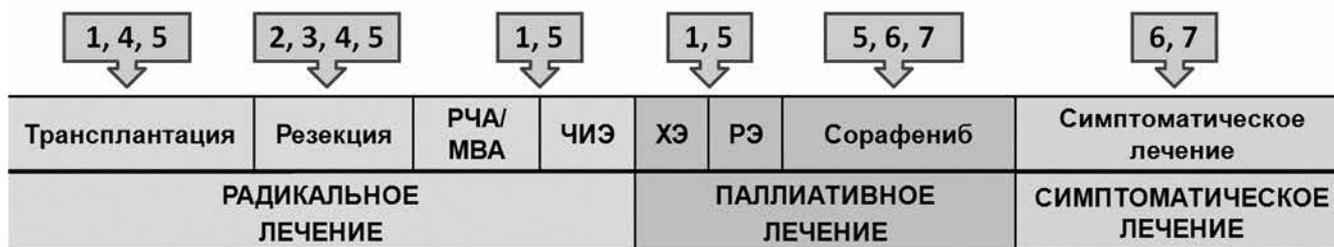


Рис. 1. Применение ИР-вмешательств на различных этапах лечения больных ГЦР

1. Локальный контроль опухолевого роста для пациентов, ожидающих трансплантацию («бридж терапия»)
2. Уменьшение опухолевого объема для увеличения резектабельности
3. Гипертрофия интактной доли печени для увеличения резектабельности
4. Лечение специфических осложнений после резекции или трансплантации печени
5. Увеличение выживаемости путем применения ИР технологий специального противоопухолевого лечения у неоперабельных больных
6. Купирование симптомов гиперспленизма
7. Чрескожное дренирование желчных протоков

МВА либо криодеструкции), трансартериальной химио- либо радиоэмболизации – ТАХЭ и ТАРЭ соответственно.

Многочисленные исследования показали, что общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость больных ГЦР при солитарных опухолях размерами до 5 см после резекции печени несколько выше, чем в группе после РЧА (51,9% против 41,3% и 23,8% против 18,4%). Однако при солитарных опухолях менее 3 см эти результаты практически идентичны. [3]. В настоящее время для большей эффективности лечения больных ГЦР размерами от 3 см до 5 см рекомендуется проводить РЧА с предварительной ТАХЭ. Показатель общей 5-летней выживаемости больных, перенесших такое лечение более чем в три раза превосходит таковой после применения только РЧА (49,3% против 15,4%) [4]. Аналогичным образом улучшаются общая и безрецидивная 4-летняя выживаемость у больных с солитарными опухолями ГЦР до 7 см (61,8% против 45,0% и 54,8% против 38,9% при РЧА и РЧА+ТАХЭ) [5]. Интересно, что результаты комбинированного лечения (ТАХЭ+РЧА и ТАХЭ+МВА) у больных ГЦР практически не отличаются [6]. В соответствии с рекомендациями европейской (EASL) и американской (AASLD) ассоциациями по лечению рака печени, с-TACE рекомендуется в качестве первой линии терапии для больных BCLC стадии B, которые не являются кандидатами для резекции, трансплантации или абляции [7, 8]. Артериальная химиоэмболизация выполняется неоперабельным больным с ГЦР при отсутствии внеорганного распространения и сохраненной функции печени. Основными противопоказаниями к этому лечению являются декомпенсированный цирроз (Child – Pugh C), активное желудочно-кишечное кровотечение, не купируемый асцит, блок ствола портальной вены.

До сих пор не разработан стандартизированный протокол для ТАХЭ. До конца не определены оптимальное количество курсов химиоэмболизации и интервалы между ними. Кроме того, существующая сегодня вариабельность применения эмболизирующих агентов значительно ограничивает оценку их эффективности при эндоваскулярном локорегионарном лечении. [5 Kim DY, 6 Saini SD]. ТАХЭ может выполняться через определенные промежутки времени или «по требованию» при подтверждении отрицательной динамики опухолевого процесса. Окончательно не установлено, сколько раз можно повторять ТАХЭ. Однако существует мнение, что если после 2 курсов ТАХЭ не достигнут частичный ответ (по крите-

риям mRECIST), то стратегия лечения должна быть изменена [9]. В таких случаях целесообразно проведение системной химиотерапии [10]. До сих пор в литературе не представлены исследования, в которых были бы определены максимальные размеры опухоли, при которых возможно достигнуть полного некроза после выполнения ТАХЭ. Только в двух рандомизированных исследованиях [11, 12], было показано увеличение выживаемости больных с ГЦР после проведения ТАХЭ при средних размерах опухолевых узлов 5–7 см. Тотальный некроз опухоли после ТАХЭ наблюдается редко, а частота развития местных рецидивов в течение одного года достигает 60% [13]. У большинства пациентов стадии BCLC B имеет место мультифокальное поражение. В этих случаях им показано проведение ТАХЭ в качестве первой линии лечения. Лучшими кандидатами являются пациенты с несколькими узлами, имеющими небольшой размер до 5 см и не более 5 узлов [14]. По результатам многоцентрового европейского исследования, DEB-TAXЭ является более эффективным локорегионарным методом лечения по сравнению с с-TAXЭ у пациентов Child-Pugh B, при наличии билобарного поражения или рецидива ГЦР [15]. Однако в этом исследовании не были продемонстрированы различия в выживаемости пациентов, которым выполнялись вышеуказанные эндоваскулярные методики. Аналогичные результаты исследований приводят и другие авторы [16, 17]. Выбор метода эндоваскулярного лечения пациентов с ГЦР должен быть основан на учете клинических данных – количества и локализации очагов, объема поражения и функциональных резервов печени, состояния пациента. В зависимости от типа эмболизирующего агента в нашей клинике у больных ГЦР применяются следующие виды артериальной химиоэмболизации: масляная (доксорубин +/- митоминС +/- др. /+ липиодол); комбинированная (раствор цитостатика ++ липиодол ++ микросферы ПВА, др.); эмболизация с микросферами, элиминирующими цитостатик (ДЕВ). Выбор эмболизирующего агента для ТАХЭ зависит от объёма поражения печени (количества и размеров опухолевых узлов). Кроме того, процесс артериальной эмболизации регулируется объемом вводимого агента и уровнем введения (степенью селективности). Это определяет кратность введения (однократная/двукратная плановая эмболизация одной зоны), либо этапность (подолевая эмболизация). Масляная ТАХЭ применяется у пациентов с мультинодулярным моно- либо билобарным поражением объемом не более

70% паренхимы печени. Интервалы между курсами одномоментной ХЭ составляют 6–8 недель. Кратность введения – не менее 3-х курсов (при сохранной функции печени и отсутствии внепеченочных проявлений заболевания).

ТАХЭ с микросферами DEB выполняется больным ГЦР при моно- либо мультинодулярном, монолобарном поражении объемом не более 50% паренхимы печени. Однократная ТАХЭ позволяет достигнуть тотального некроза при размерах опухоли не более 5 см. При сохранении васкуляризации в опухоли (частичный некроз) – выполняется повторная ХЭ (по той же схеме) с последующей оценкой эффективности через 4 недели. Комбинированная (этапная ТАХЭ) может выполняться в двух вариантах: вариант А: 1-й этап – DEB (суперселективная ТАХЭ зоны доминантного поражения) + 2-й этап – масляная (селективная ХЭ зоны, не подвергшейся воздействию на 1-м этапе); вариант Б: 1-й этап – DEB (суперселективная ТАХЭ зоны

доминантного поражения) + 2-й этап – DEB (селективная ТАХЭ зоны, не подвергшейся воздействию на 1-м этапе).

Локорегионарные технологии являются также важным компонентом лечения ГЦР у пациентов находящихся в листе ожидания на трансплантацию. Известно, что сроки до трансплантации могут значительно увеличиваться из-за проблемы дефицита донорских органов. В такой ситуации применение локорегионарного лечения позволяет достигнуть более длительной безрецидивной выживаемости за счет замедления роста опухоли и снижения риска прогрессирования болезни [18, 19].

Таким образом, интервенционные радиологические методики, применяемые в качестве локорегионарной терапии, позволяют расширить возможности потенциально радикальных методов лечения (резекция, трансплантация печени) и проводить специальное противоопухолевое лечение у большинства неоперабельных больных ГЦР.

ЛИТЕРАТУРА

- Cormier J. N., Thomas K. T., Chari R. S. et al. Management of hepatocellular carcinoma // *J. of Gastrointestinal Surgery*. – 2006. – Vol. 10. – № 5. – P. 761–780.
- Llovet J. M., Fuster J., Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. // *Liver transplantation*. – 2004. – Vol. 10 (2 suppl.1). – P. 115–120.
- Zhou Y, Zhao Y, Li B, Xu D, Yin Z, Xie F, Yang J., Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterology* 2010, 10:78.
- Jia-Yan Ni. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013 June 28; 19(24): 3872–3888.
- Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, Xu L, Liang HH, Lin XJ, Guo RP, Zhang YQ, Lau WY. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 1;31(4):426–32.
- M. Ginsburg, Sean P Zivin, K. Wroblewski et al. Comparison of Combination Therapies in the Management of Hepatocellular Carcinoma: Transarterial Chemoembolization with Radiofrequency Ablation versus Microwave Ablation // *Radiology Journal of Vascular and Interventional*. Volume 26, Issue 3r March 2015, Pages 330–341.
- Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, Tibballs J, Meyer T, Patch DW, Burroughs AK. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 625.
- Bargellini I, Florio F, Golfieri R, Grosso M, Lauretti DL, Cioni R. Trends in utilization of transarterial treatments for hepatocellular carcinoma: results of a survey by the Italian Society of Interventional Radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 438444.
- Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 5260.
- European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASLEORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908943.
- Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 11641171.
- Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 17341739.
- Terzi E, Golfieri R, Piscaglia F, Galassi M, Dazzi A, Leoni S, Giampalma E, Renzulli M, Bolondi L. Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed «on demand». *J Hepatol* 2012; 57: 12581267.
- Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, Sangro B. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 348359.
- Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, Pitton M, Sergent G, Pfammatter T, Terraz S, Benhamou Y, Avajon Y, Gruenberger T, Pomoni M, Langenberger H, Schuchmann M, Dumortier J, Mueller C, Chevallier P, Lencioni R. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 4152.
- Xie F, Zang J, Guo X, Xu F, Shen R, Yan L, Yang J, He J. Comparison of transcatheter arterial chemoembolization and microsphere embolization for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a metaanalysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 455462.
- Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, Breatta AD, Gandini G, Nani R, Gasparini D, Cucchetti A, Bolondi L, Trevisani F. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2014; 111: 255264.
- Chok KS, Cheung TT, Lo RC, Chu FS, Tsang SH, Chan AC, Sharr WW, Fung JY, Dai WC, Chan SC, Fan ST, Lo CM. Pilot study of high-intensity focused ultrasound ablation as a bridging therapy for hepatocellular carcinoma patients wait-listed for liver transplantation. *Liver Transpl* 2014; 20: 912–921; 19. Cescon M, Cucchetti A, Ravaioli M, Pinna AD. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. *J Hepatol* 2013; 58: 609–618.