

Szkłener, Katarzyna, Kuryło, Weronika, Rodzajewska, Anna, Światłowski, Łukasz, Jargiello, Tomasz, Mańdziuk, Sławomir. Chemoembolization as a minimally invasive treatment of primary malignant liver cancer. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(10):319-326. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.10.038>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/39857>
<https://zenodo.org/record/7275066>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przepisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2022;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 07.09.2022. Revised: 20.10.2022. Accepted: 31.10.2022.

Chemoembolization as a minimally invasive treatment of primary malignant liver cancer

Chemoembolizacja jako sposób małoinwazyjnego leczenia pierwotnego złośliwego nowotworu wątroby

Katarzyna Szklener¹, Weronika Kuryło², Anna Rodzajewska², Łukasz Światłowski³, Tomasz Jargiello³, Sławomir Mańdziuk¹

- 1- Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, Medical University of Lublin,
- 2- Student Research Group at the Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, Medical University of Lublin
- 3- Department of Interventional Radiology and Neuroradiology, Medical University of Lublin

ORCID ID:

Katarzyna Szklener: katarzyna.szklener@op.pl, <https://orcid.org/0000-0001-8033-3574>

Weronika Kuryło: weronika.kurylo@vp.pl, <https://orcid.org/0000-0003-0992-1343>

Anna Rodzajewska: arodzajewska@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6204-770X>

Łukasz Światłowski: swiatlo8826@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-5045-2062>

Tomasz Jargiello: tomasz.jargiello@umlub.pl, <https://orcid.org/0000-0003-1054-9542>

Sławomir Mańdziuk: slawman7@wp.pl, <https://orcid.org/0000-0002-9812-0777>

Correspondence: Weronika Kuryło; weronika.kurylo@vp.pl

Keywords: hepatocellular carcinoma, complete response, chemoembolisation, outcome

Słowa kluczowe: rak wątrobowokomórkowy, odpowiedź całkowita, chemoembolizacja, wynik

Abstrakt

Background: Rak wątrobowokomórkowy (HCC) jest najczęstszym typem raka wątroby oraz jednym z najbardziej złośliwych nowotworów o wysokiej zachorowalności i śmiertelności wśród ludzi na całym świecie. Złożony charakter choroby i jej wysoka oporność na terapie systemowe wpływa na złe rokowanie dla pacjentów z zaawansowanym HCC.

Case Report: W marcu 2017 roku u pacjent został przyjęty na Oddział Chirurgii Onkologicznej, gdzie wykonano nieanatomiczną resekcję guza. Trzy lata później u pacjenta pojawiła się pojedyncza zmiana w segmencie 8 wątroby, która była wznową procesu nowotworowego. Pacjent na podstawie Kryteriów Bracelonskich został zakwalifikowany do I etapu zabiegu chemoembolizacji metoda Seldingera. U przedstawionego pacjenta w wyniku zastosowanego leczenia uzyskano stabilizację procesu nowotworowego.

Conclusion: Zabieg chemoembolizacji, który został zastosowany u przedstawionego pacjenta okazał się prawidłową opcją leczenia. Chory po tylko I etapie chemoembolizacji uzyskał stabilizację zmiany nowotworowej.

Abstract

Background: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common type of liver cancer and one of the most malignant neoplasms with high incidence and mortality in humans worldwide. The complex nature of the disease and its high resistance to systemic therapies result in poor prognosis for patients with advanced HCC.

Case Report: In March 2017, the patient was admitted to the Department of Oncological Surgery, where a non-anatomical tumor resection was performed. Three years later, the patient developed a single change in segment 8 of the liver that was a relapse of the neoplastic process. Based on the Bracelon Criteria, the patient was qualified for the 1st stage of chemoembolization using the Seldinger method. In the presented patient, as a result of the applied treatment, the neoplastic process was stabilized.

Conclusion: The chemoembolization treatment that was applied to the presented patient turned out to be the correct treatment option. After only the first stage of chemoembolization, the patient regressed the neoplastic lesion.

Background:

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) jest najczęstszym typem raka wątroby oraz jednym z najbardziej złośliwych nowotworów o wysokiej zachorowalności i śmiertelności wśród ludzi na całym świecie. [1, 2] Pierwotny rak wątroby jest szóstym najczęściej diagnozowanym nowotworem i trzecią najczęstszą przyczyną zgonów z powodu raka na świecie. [4] W większości regionów jest 3 razy częściej diagnozowany u mężczyzn niż u kobiet. [4]

Czynnikami predysponującymi do wystąpienia HCC u pacjentów są przewlekłe choroby wątroby, takie jak wirus zapalenia wątroby typu B (HBV), zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), niealkoholowe stłuszczenie wątroby, żywność skażona aflatoksynami, duże spożycie alkoholu, nadwaga, cukrzyca typu 2 i palenie. [1,3,4] Rokowanie pacjentów z HCC jest bardzo niejednorodne. Złożony charakter choroby i jej wysoka oporność na terapie systemowe wpływa na złe rokowanie dla pacjentów z zaawansowanym HCC. [3] Zgodnie z systemem oceny stopnia zaawansowania raka wątroby w Barcelonie (BCLC), powszechnie stosowanym w praktyce klinicznej i zatwierdzonym przez międzynarodowe wytyczne chemoembolizacja przez tętniczą (TACE) jest leczeniem z wyboru w pośrednim stadium HCC oraz nieoperacyjnym wieloguzkowym HCC bez występowania rozsiańszych przerzutów procesu nowotworowego. Ponadto BCLC zaleca stosowanie TACE, gdy inne zalecane metody leczenia są niewykonalne lub nieskuteczne we wczesnych stadiach HCC. [5,6]

Opis przypadku (Case Report):

Informacje na temat pacjenta (Patient information):

66-letni pacjent w 2017 roku został przyjęty w trybie planowym na Oddział Chirurgii Onkologicznej w celu usunięcia guza wątroby znajdującego się w segmencie 6. Choroby współistniejące pacjenta to marskość drobnoguzkowa wątroby, nadciśnienie tętnicze oraz cukrzyca typu 2. W młodym wieku pacjent palił papierosy. Nie zdiagnozowano obciążenia chorobą nowotworowych w rodzinie pacjenta. Nie zgłoszono żadnej innej istotnej historii medycznej i psychospołecznej.

Clinical findings:

Stan ogólny pacjenta był dobry. Badanie ogólne nie wykazało większych nieprawidłowości. W badaniach laboratoryjnych wynik hematokrytu był przy dolnej granicy normy, inne badania laboratoryjne bez odchylenia od normy.

Timeline:

W 2017 pacjent zostaje przyjęty na Oddziału Chirurgii Onkologicznej w celu wykonania zabiegu operacyjnego. Po przeprowadzonej operacji pacjent pozostaje pod kontrolą Poradni Onkologicznej. W badaniu wykonanym pod koniec 2019 roku pierwszy raz pojawia się podejrzenie zmiany metastatycznej w wątrobie. W maju 2020 roku wykonano I etap chemoembolizacji zdiagnozowanej zmiany. Pacjent podczas wizyty w Poradni Onkologicznej przykazał wynik ostatniego badania rezonansu magnetycznego (MR) jamy brzusznej z lipca 2022 roku, które potwierdza stabilizację choroby nowotworowej.

Diagnostic Assessment and Therapeutic Intervention

W marcu 2017 roku u pacjenta został zoperowany w Oddziale Chirurgii Onkologicznej. Wykonano resekcję guza wątroby znajdującego się w 6 segmencie. Węzły chłonne w okolicy wnęki wątroby nie były powiększone. Podczas zabiegu operacyjnego wykonano nieanatomiczną resekcję guza w segmencie 5 i 6. Makroskopowo wykazano również marskość drobnoguzkową wątroby. Badanie histopatologiczne guza pobranego podczas

operacji wskazywało na obecność wysokozróżnicowanego raka wątrobowokomórkowego. W listopadzie 2019 roku wykonano kontrolne badanie MR jamy brzusznej, które uwidocznilo niepowiększoną wątrobę oraz położone podtorebkowo, słabo ograniczone ognisko o wymiarach 21x14 mm będące zmianą metastatyczną. Ponadto w łożu pooperacyjnej nie stwierdzono obszarów wzmocnienia patologicznego. W kwietniu 2020 roku pacjent został zakwalifikowany na podstawie kryteriów barcelońskich do I etapu zabiegu chemoembolizacji. Wykonano badanie MR poprzedzającego zabieg, w którym ukazano w segmencie 8 wątroby zmianę ogniskową o wymiarach 21x16x18 mm (Figure 1). Opisywana zmiana wykazała silne wzmocnienie pokontrastowe w fazie tętniczej i utrzymujące się obwodowe wzmocnienie w fazie żyły wrotnej (Figure 2). W maju przeprowadzono chemoembolizację obszaru zaopatrującego zmianę w prawym płacie. Arteriografia tętnicy wątrobowej ukazała odchodzące naczynia patologiczne od prawej tętnicy wątrobowej zaopatrujące zmianę nowotworową w tlen i składniki odżywcze (Figure 3). Zabieg wykonano metodą Seldingera, cewnik wprowadzono poprzez nakłucie prawej tętnicy udowej wspólnej i za pomocą mikroczałstek Tandem 75 mikrometrów nasączonych Doksyubicyną przeprowadzono chemoembolizację. Kontrolna angiografia uwidoczniała prawidłowe zamknięcie naczyń patologicznych. Pacjent znajduje się pod stałą opieką Poradni Onkologicznej. Ostatnie badanie rezonansu magnetycznego jamy brzusznej z lipca 2022 roku wykazało stabilizację choroby pacjenta. Zmiana położona podtorebkowo w 8 segmencie wątroby o wymiarach 45x23x24 mm wykazuje słabe wzmocnienie pokontrastowe sugerujące martwice komórek nowotworowych po zabiegu chemoembolizacji (Figure 4).



Figure 1

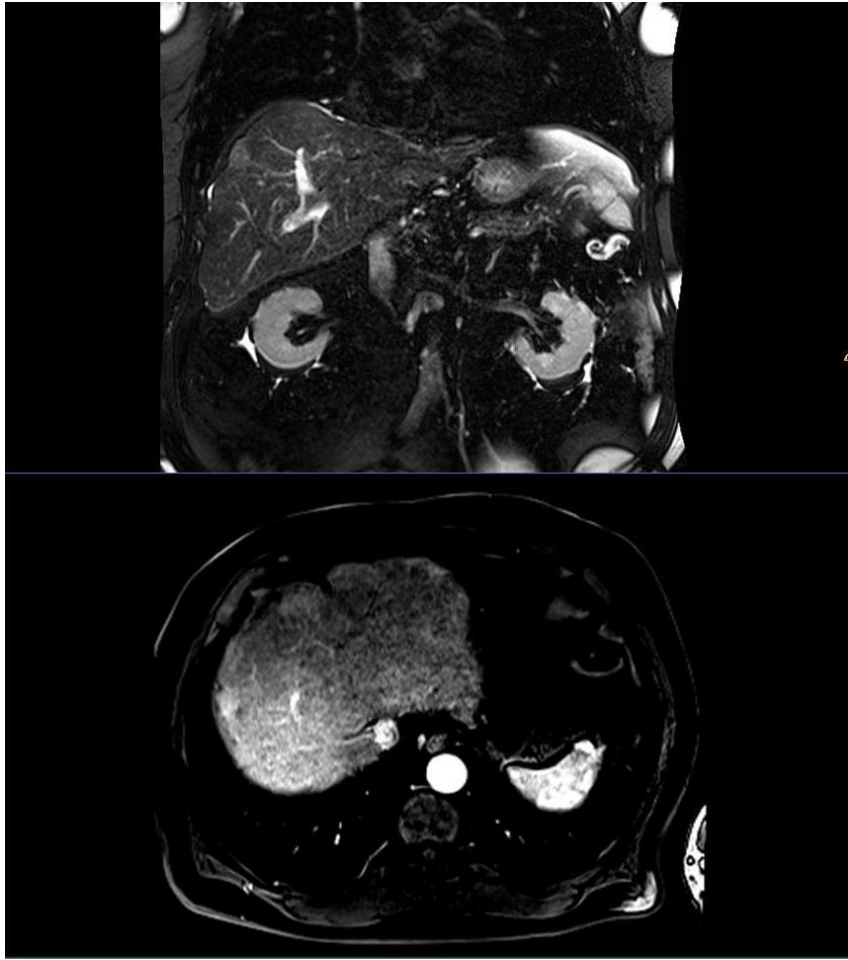


Figure 2



Figure 3

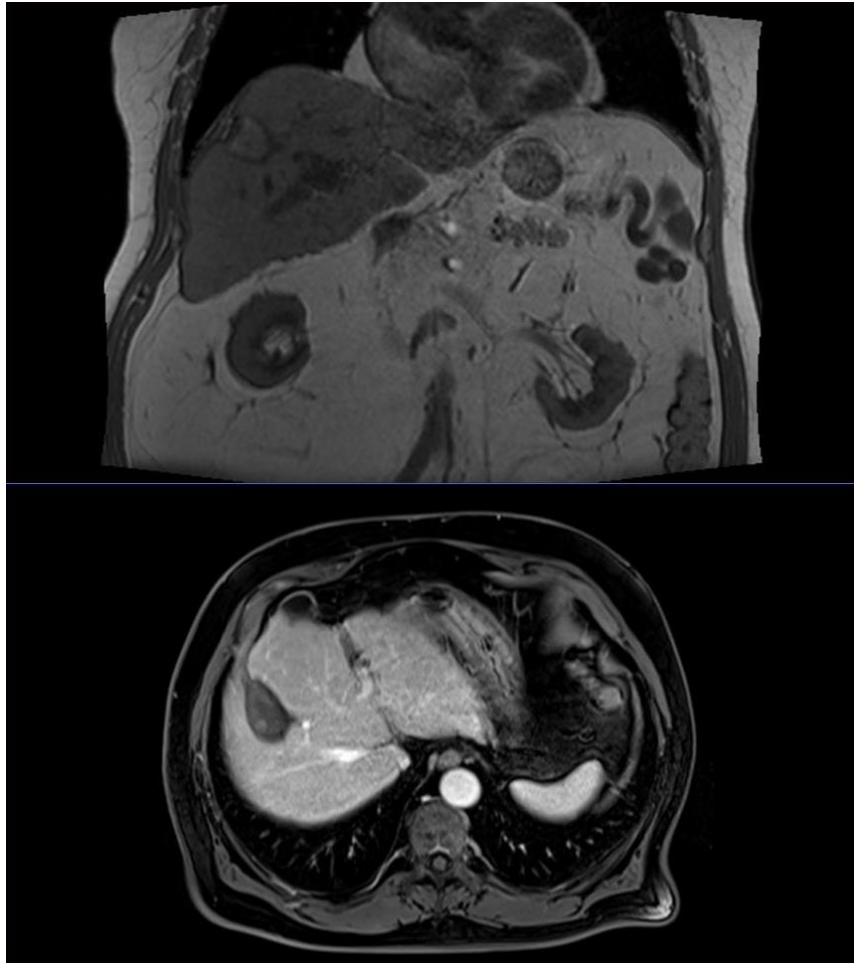


Figure 4

Dyskusja (Discussion):

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*) to zdecydowanie najczęściej występujący pierwotny nowotwór złośliwy wątroby. Stanowi on szósty najczęściej diagnozowany nowotwór złośliwy i czwartą przyczynę zgonów z powodu nowotworów na świecie. Śmiertelność związana z HCC nadal wzrasta pomimo ogólnych tendencji spadkowych w zakresie zachorowalności i umieralności na nowotwory, a 5-letnie przeżycie pozostaje poniżej 20%. Z tego powodu HCC uważany jest za istotny problem zdrowotny na świecie. Pomimo znacznego postępu diagnostycznego, nadal w wielu przypadkach HCC jest rozpoznawany w późnym stadium, co ogranicza możliwości terapeutyczne. Chemoembolizacja przetętnicza (TACE) jest leczeniem z wyboru HCC w średnim stadium zaawansowania, w tym nieresekcyjnego, wieloguzkowego HCC przy braku inwazji makronaczyniowej (MVI, macrovascular invasion) lub przerzutów pozawątrobowych (EHS, extrahepatic metastasis). [7,8,9]

W przypadku pacjentów z wczesnym stadium HCC standardem postępowania jest przeszczepienie wątroby, resekcja chirurgiczna lub miejscowa ablacja. Jednak chorzy, którzy mimo wczesnego stadium choroby, nie są dobrymi kandydatami do operacji z powodu

zaistniałych czynników klinicznych, takich jak podeszły wiek, dysfunkcja wątroby i poważne choroby współistniejące, również mogą odnieść korzyść z TACE. TACE może być stosowane także jako leczenie neoadjuwantowe przed przeszczepem wątroby. Zgodnie z kryteriami mediolańskimi do przeszczepienia wątroby kwalifikują się osoby u których istnieje pojedyncze ognisko HCC o średnicy równej lub niższej niż 5 cm lub nie więcej niż 3 zmiany o średnicy równej lub niższej niż 3 cm każda. Trwają badania dotyczące terapii skojarzonej TACE z innymi metodami leczenia, takimi jak miejscowa ablacja, radioterapia lub terapia systemowa. Zaawansowane stadium HCC charakteryzuje się objawami związanymi z nowotworem z/bez inwazji naczyniowej lub przerzutów poza wątrobowych przy zachowanej funkcji wątroby i stanie sprawności. Sorafenib jest leczeniem z wyboru w zaawansowanym HCC. Skojarzenie leku systemowego sorafenibu i TACE wykazały wyraźny efekt w opóźnianiu progresji nowotworu. Dodatkowo, TACE w połączeniu z radioterapią przyniosły lepsze przeżycie u pacjentów z HCC z zakrzepicą żyły wrotnej.

TACE może być przeprowadzona przy użyciu dwóch technik: konwencjonalnej TACE (cTACE) i TACE z użyciem kulek uwalniających lek (DEB-TACE). Konwencjonalna (c)TACE polega na wewnątrzżyłowym wstrzyknięciu środków cytotoksycznych, takich jak doksorubicyna lub cisplatyna, zemulgowanych w olejowym środku radioaktywnym, lipiodolu. W cTACE lipiodol dostarcza środki cytotoksyczne bezpośrednio do samego guza i powoduje embolizację mikrokrążenia nowotworowego.

Biorąc pod uwagę te obserwacje, TACE ma niewątpliwie kluczowe znaczenie w leczeniu HCC jako samodzielna lub skojarzona terapia w każdym stadium HCC, począwszy od zamiaru wyleczenia małych, zlokalizowanych guzów, poprzez zmniejszenie stopnia zaawansowania lub pomostowanie do resekcji i przeszczepu we wczesnym i średnim stadium choroby, aż po kontrolę lokoregionalną i paliatywną w zaawansowanej chorobie. Wyniki leczenia metodą TACE nieresekcyjnego HCC są bardzo zróżnicowane ze względu na heterogenność kliniczną pacjentów (w tym stopień dysfunkcji wątroby, obciążenie guza, a mediana przeżycia waha się od 13 do 47,7 miesięcy. [10]

Podejmowanie decyzji o rozpoczęciu i/lub powtórzeniu TACE w warunkach różnych funkcji wątroby jest przedmiotem zainteresowania w praktyce klinicznej dlatego też opracowano kilka systemów prognostycznych w celu stratyfikacji ryzyka i identyfikacji kandydatów do pierwszego TACE i powtórnego TACE (re-TACE). [11] Wyzwaniem jest określenie optymalnej liczby sesji TACE, która przyniesie korzyść pacjentom przed przejściem na inne terapie. Pomimo paliatywnego charakteru leczenia TACE, embolizującego naczynia zasilające guza i prowadzącego do postępującej martwicy guza, całkowita odpowiedź (CR) po TACE może być nadal obserwowana w pewnej populacji. Interdyscyplinarne i multimodalne strategie leczenia są niezbędne dla skutecznej terapii HCC.

References

1. Luo P, Wu S, Yu Y, Ming X, Li S, Zuo X, Tu J. Current Status and Perspective Biomarkers in AFP Negative HCC: Towards Screening for and Diagnosing Hepatocellular Carcinoma at an Earlier Stage. *Pathol Oncol Res.* 2020 Apr;26(2):599-603. doi: 10.1007/s12253-019-00585-5. Epub 2019 Jan 19. PMID: 30661224.

2. Hao X, Sun G, Zhang Y, Kong X, Rong D, Song J, Tang W, Wang X. Targeting Immune Cells in the Tumor Microenvironment of HCC: New Opportunities and Challenges. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Nov 12;9:775462. doi: 10.3389/fcell.2021.775462. PMID: 34869376; PMCID: PMC8633569.
3. Ilikhan SU, Bilici M, Sahin H, Akca AS, Can M, Oz II, Guven B, Buyukuysal MC, Ustundag Y. Assessment of the correlation between serum prolidase and alpha-fetoprotein levels in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2015 Jun 14;21(22):6999-7007. doi: 10.3748/wjg.v21.i22.6999. PMID: 26078578; PMCID: PMC4462742.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
5. Chang Y, Jeong SW, Young Jang J, Jae Kim Y. Recent Updates of Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 31;21(21):8165. doi: 10.3390/ijms21218165. PMID: 33142892; PMCID: PMC7662786.
6. Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2014 Jun;146(7):1691-700.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.032. Epub 2014 Feb 25. PMID: 24583061.
7. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018 Mar 31;391(10127):1301-1314. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30010-Epub 2018 Jan 5
8. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018 Jul;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019. Epub 2018 Apr 5. Erratum in: *J Hepatol.* 2019 Apr;70(4):817
9. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, Zhu AX, Murad MH, Marrero JA. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2018 Jan;67(1):358-380
10. Wang Q, Xia D, Bai W, Wang E, Sun J, Huang M, Mu W, Yin G, Li H, Zhao H, Zhang W, Shao W, Li L, Niu J, Yuan J; China HCC-TACE Study Group. Development of a prognostic score for recommended TACE candidates with hepatocellular carcinoma: A multicentre observational study. *J Hepatol.* 2019 May;70(5):893-903. doi: 10.1016/j.jhep.2019.01.013. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30660709.
11. Wang ZX, Wang EX, Bai W, Xia DD, Mu W, Li J, Yang QY, Huang M, Xu GH, Sun JH, Li HL, Zhao H, Wu JB, Yang SF, Li JP, Li ZX, Zhang CQ, Zhu XL, Zheng YB, Wang QH, Li J, Yuan J, Li XM, Niu J, Yin ZX, Xia JL, Fan DM, Han GH, On Behalf Of China Hcc-Tace Study Group. Validation and evaluation of clinical prediction systems for first and repeated transarterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma: A Chinese multicenter retrospective study. *World J Gastroenterol.* 2020 Feb 14;26(6):657-669.