**К.Т. ШАКЕЕВ¹, Н.А. КАБИЛДИНА², В.В. ЛЫТКИН¹, А.М. ЖУМАКАЕВ¹,
Е.В. КРУК², Б.У. УСЕМБЕКОВ¹, А.М. МҰРАТ**

¹Многопрофильная больница №3, Караганда, Республика Казахстан;

²НАО «Медицинский Университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан

Результаты химиоэмболизации при гепатоцеллюлярном раке и метастатических поражениях печени

Актуальность: Лечение больных с гепатоцеллюлярным раком остается сложной проблемой современной онкологии.

Цель: определить эффективность химиоэмболизации при гепатоцеллюлярном раке и метастатических поражениях печени.

Результаты: Отмечен минимальный риск возникновения осложнений во время и после процедуры: у 2 больных (0,25%) зафиксирован некроз печени и летальный исход от сердечно-сосудистой недостаточности после 5 курсов терапии. У 11 больных (23,9%) получен отрицательный результат в виде продолжения роста опухоли, что послужило показанием для симптоматического лечения.

Заключение: При первичном гепатоцеллюлярном раке и метастатическом поражении печени химиоэмболизация является одним из приоритетных направлений интервенционной радиологии, и является одним из этапов комплексного лечения. Метод является малотравматичным за счет минимального токсического действия химиопрепарата. Данный метод показан при неоперабельных опухолях печени, поскольку даёт возможность доставить к очагу противоопухолевый препарат с высокой концентрацией и обеспечить пролонгированное воздействие химиопрепарата на опухоль. Отмечен минимальный риск возникновения осложнений во время и после процедуры. Так, в наших наблюдениях осложнения возникли у 2 пациентов (0,25%) в виде некроза и летального исхода.

Ключевые слова: химиоэмболизация, гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), метастазы в печень.

Актуальность: Проблема злокачественных опухолей печени в мире актуальна, при этом на протяжении последних 20 лет (1997-2017 гг.) прослеживается ежегодное увеличение показателей заболеваемости на 1,7%, а смертности на 1%. Постоянно возрастающие показатели заболеваемости и смертности на фоне нерешённых вопросов ранней диагностики и отсутствующих эффективных методов лечения требуют больших усилий [1].

На статистику первичного рака печени определенным образом влияет возраст пациентов. По всему миру, число выявленных больных с первичным раком печени в возрасте до 30 лет уменьшилось с 17 381 в 1990 году до 14 661 в 2017 году. Число пациентов в возрастных категориях 30-59 лет и старше 60 лет увеличилось с 216 561 и 241 189 до 359 770 и 578 344, соответственно.

Стандартизированный по возрастной коэффициент первичного рака печени, диагностированный в возрасте до 59 лет, уменьшился для обоих полов, а для категории возрасте выше 60 лет данный показатель увеличился у мужчин, но остался стабильным у женщин. Очевидно половой признак так же играет значимую роль в развитии заболевания, возможно за счет гормонального фактора [2].

По данным мировой статистики [3-5] первичный рак печени диагностируют у примерно 841000 новых пациентов в год, а смертность составляет 782000 случаев, что указывает на высокую смертность в течении последних десятилетий. Несмотря на внедрение высокоинформативных методов исследования, таких как компьютерная и магнитно-резонансная томография, по сей день выявляются запущенные формы первичного рака печени. В 2018 году первичный рак печени по диагностированию был на 6-ом месте, а по смертности – на 4-ом месте. Последнее объясняется поздним обращением пациентов с запущенными формами рака печени.

Первичный рак печени включает в себя гепатоцеллюлярную карциному (75-85% случаев) и холангиоцеллюлярный рак (10-15% случаев), а также другие редкие виды данного заболевания. Чаще отмечается поражение печени опухолевым процессом, особенно метастазами, из первичных очагов других локализаций, например желудочно-кишечный тракт, легкие и почки.

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) – одна из наиболее тяжелых форм злокачественных заболеваний, причем смертность от ГЦР превышает уровень заболеваемости. Несмотря на внедрение высокоинформативных методов лучевых исследований, уровень выявляемости первичного рака печени не показывает тенденции к улучшению, а пациенты зачастую поступают с осложненными и запущенными формами заболевания. Смертность от ГЦР в год составляет в среднем 16,0-17,2%, при этом особой динамики снижения не прослеживается [6, 7].

Частота ГЦР зависит также от регионарных особенностей. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, заболеваемость ГЦР значительно колеблется в зависимости от региона. Наибольшие показатели в России отмечаются на Дальнем Востоке и в Сибири [8].

В мире ГЦР занимает 2 место среди причин онкологической смертности. Так, в 2012 году от ГЦР умерло примерно 746 тысяч больных [9, 10].

По данным российских авторов, ГЦР занимает 11 место среди причин смерти. Ежегодно в России выявляют свыше 6 тысяч новых случаев ГЦР [11], при этом около 58% случаев выявляется уже в IV стадии заболевания [12].

В Европе и России в последнее десятилетие от рака печени умерли 8 645 человек, при этом прирост смертности составил 5,1% у мужчин и 8,1% у женщин [13, 14].

В условиях специализированных онкологических центров больные получают комплексную терапию, включаю-

щую оперативное лечение, химиотерапию и др. Резекция печени выполняется только в 20-25% случаев первичного ГЦР, остальные 75-80% больных получают симптоматическое или, в лучшем случае, комбинированное лечение. Отмечается эффективность химиоэмболизации при опухолях печени, причем даже при неоперабельном ГЦР [14, 15].

Стремление оказать противодействие росту опухоли заключается в выполнении химиотерапии, при которой пациенты отмечают значительные побочные эффекты. Введение химиопрепарата системно приводит к воздействию и на другие системы организма, что нередко проявляется ухудшением общего состояния. Избирательное воздействие на опухоль как мишень решается при помощи химиоэмболизации печеночных артерий (ХЭПА). Только целенаправленная доставка препарата позволяет, во-первых, избирательно воздействовать на опухоль и, во-вторых, избежать общего воздействия на организм.

Цель: определить эффективность химиоэмболизации при гепатоцеллюлярном раке и метастатических поражениях печени.

Материалы и Методы: В онкологическом центре Караганды (многопрофильная больница №3 города Караганды) с 2018 по 2020 годы химиоэмболизация была выполнена у 46 больных. ГЦР имел место у 32 больных, при этом у 21 была поражена одна доля, у 11 более двух долей. У 18 больных (56,2%) отмечалось нарушение билиодинамики и развитие явлений печеночной недостаточности, поэтому им была противопоказана химиоэмболизация. Метастатическое поражение печени было выявлено у 14 пациентов, колоректальный рак – у 9, рак желудка – 2, молочной железы – 1, саркома – 2.

Процедура химиоэмболизации выполнялась в несколько курсов. Количество курсов определялось эффективностью терапии. При осложнениях или продолжающемся росте опухоли химиоэмболизацию прекращали, и пациенты направлялись на симптоматическое лечение по решению мультидисциплинарной группы.

Всего было выполнено 63 процедуры при ГЦР и 19 – при метастатическом поражении печени. В 2018 году было проведено 18 процедур ХЭПА 12 пациентам, при этом 9 больных прошли один курс ХЭПА, 2 – три курса, и всего 1 – четыре курса. У 6 больных был ГЦР, у 5 – метастатическое поражение печени, у 1 – злокачественная гемангиоэндотелиома.

За 2019 год было выполнено 24 лечебных процедуры ХЭПА у 14 пациентов. 8 пациентов прошли один курс, 3 – два курса, 2 – три курса, и всего 1 – четыре курса. У 9 пациентов был ГЦР, у 4 – метастатическое поражение печени, у 1 – холангиокарцинома.

За 2020 года было проведено 46 ХЭПА у 20 пациентов, из них 10 пациента прошли один курс ХЭПА, 6 – два курса, 3 пациента – три курса, 2 – четыре курса, и 1 пациент – пять курсов. У 13 пациентов был диагностирован ГЦР, у 6 – метастазы в печень, у 1 – холангиокарцинома. Всем пациентам проведено ХЭПА со сферами, насыщенными доксорубицином или иринотеканом.

Положительным результатом считалось уменьшение размеров образования, стабилизация процесса и улучшение биохимических показателей. Размеры опухоли определялись по данным компьютерной томографии.

Результаты: При проведении ХЭПА в 2018-2020 годах получены положительные результаты в 77,5% случаев. Грубых изменений со стороны лабораторных показателей в результате ХЭПА не прослежено, уровень аминотрансфераз был превышен в среднем в 1,8-2,5 раза.

В динамике за три года отмечается некоторое увеличение отрицательных результатов. Так, в 2018 г. эффективность составила 88,1%, в 2019 г. – 77,5%, и в 2020 г. – 76%.

Снижение эффективности химиоэмболизации обусловлено повышением количества курсов. Так, в 2018 и 2019 гг. большинство пациентов прошли 1-3 курса ХЭПА, а в 2020 г. – 2-4 курса. При этом, в 2020 г. химиоэмболизация являлась единственным методом лечения у 33% пациентов с большими образованиями печени, оперативное лечение которых не представлялось возможным, а также с противопоказаниями к системной химиотерапии. В 2018 и 2019 годах доля таких пациентов составил 27% и 30%, соответственно, т.е., на 6% и 3% пациентов больше получали системную химиотерапию или хирургическое лечение.

Данные контрольной компьютерной томографии показали положительную динамику в виде уменьшения размеров опухоли. Так, опухоль размером 4х5х6 см после второго и третьего курса уменьшилась до 3х3х5 см. У 15 больных была отмечена стабилизация размеров опухоли на фоне улучшения общего состояния и снижения АФП.

У 3 пациентов не отмечалось существенного регресса роста опухоли, однако имели место клиническое улучшение и нормализация лабораторных показателей.

У 22,5% больных имели место отрицательные результаты, проявлявшиеся в форме продолжения роста опухоли. Данные больные были направлены на симптоматическое лечение.

Осложнения химиоэмболизации – некроз участка печени с последующим летальным исходом – имели место у 2 больных (0,25%).

Заключение:

1. ХЭПА при первичном ГЦР и метастатическом поражении печени является одним из приоритетных направлений интервенционной радиологии.

2. При локализации первичной опухоли в печени и метастатических поражениях печени химиоэмболизация является одним из этапов комплексного лечения.

3. Данный метод является малотравматичным благодаря минимальному токсическому действию химиопрепарата на больного за счет локального воздействия.

4. ХЭПА является методом выбора лечения при неоперабельных опухолях печени, поскольку даёт возможность доставить к очагу противоопухолевый препарат с высокой концентрацией и обеспечить пролонгированное воздействие химиопрепарата на опухоль.

5. ХЭПА обеспечивает минимальный риск возникновения осложнений во время и после процедуры. В наших наблюдениях, осложнения возникли только у 2 пациентов (0,25%) в виде некроза и летального исхода.

6. Положительные результаты проявлялись уменьшением размеров опухоли с 4х5х6 см до 3х3х5 см на фоне химиоэмболизации, а стабилизация размеров опухоли у 15 больных была отмечена на фоне улучшения общего состояния и снижения АФП.

Список использованных источников:

1. Шмак А.И., Ерзинкян Ф.В., Мартынов Е.П., Котов А.А., Ерошенко А.В. Эпидемиологические особенности злокачественных новообразований гепатопанкреатобилиарной зоны в мире и в Республике Беларусь // Вестник ВГМУ. – 2018. – Т. 17, №3. – С. 67-75 [Shmak A.I., Erzyankyan F.V., Martynov E.P., Kotov A.A., Eroshenko A.V. Epidemiological features of malignant neoplasms of the hepatopancreatobiliary zone in the world and in the Republic of Belarus // Vestnik VGMU. – 2018. – T. 17, №3. – S. 67-75];
2. Liu, Z., Suo, C., Mao, X., Jiang, Y., Jin, L., Zhang, T. and Chen, X. Global incidence trends in primary liver cancer by age at diagnosis, sex, region, and etiology, 1990-2017 // Cancer. – 2020. – Vol. 126. – P. 2267-2278. doi: 10.1002/cncr.32789;
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J. Clin. – 2018. – Vol 68. – P. 394-424. doi: 10.3322/caac.21492;
4. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemi T., Abera S., Ahmed M., Alam N., Alemayohu M.A., Allen C., Al-Raddadi R., Alvis-Guzman N., Amoako Y., Artaman A., Ayele T.A., Barac A., Bensener I., Berhane A., Bhutta Z., Castillo-Rivas J., Chithee A., Choi J.Y., Cowie B., Dandona L.,

Dandona R., Dey S., Dicker D., Phuc H., Ekwueme D.U., Zaki M.S., Fischer F., Fürst T., Hancock J., Hay S.I., Hotez P., Jee S.H., Kasaeian A., Khader Y., Khang Y.H., Kumar A., Kutz M., Larson H., Lopez A., Lunevicius R., Malekzadeh R., McAlinden C., Meier T., Mendoza W., Mokdad A., Moradi-Lakeh M., Nagel G., Nguyen Q., Nguyen G., Ogbo F., Patton G., Pereira D.M., Pourmalek F., Qorbani M., Radfar A., Roshandel G., Salomon J.A., Sanabria J., Sartorius B., Satpathy M., Sawhney M., Sepanlou S., Shackelford K., Shore H., Sun J., Mengistu D.T., Topor-Magdy R., Tran B., Ukwaja K.N., Vlassov V., Vollset S.E., Vos T., Wakayo T., Weiderpass E., Werdecker A., Yonemoto N., Younis M., Yu C., Zaidi Z., Zhu L., Murray C.J.L., Naghavi M., Fitzmaurice C. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015 // *JAMA Oncol.* – 2017. – Vol. 3. – P. 1683-1691. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3055;

5. Choi J., Han S., Kim N., Lim Y.S. Increasing burden of liver cancer despite extensive use of antiviral agents in a hepatitis B virus-endemic population // *Hepatology.* – 2017. – Vol. 66. – P. 1454-1463. doi: 10.1002/hep.29321;

6. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н., Ченук О.Ф. Эпидемиология рака печени. Заболеваемость, смертность, динамика, гистологическая структура // *Сиб. Онкол. Ж.* – 2015. – №1(2). – С.5-14 [Merabishvili V.M., Merabishvili E.N., Chepik O.F. Epidemiologiya raka pecheni. Zabolevaemost', smertnost', dinamika, gistologicheskaya struktura // *Sib. Onkol. Zh.* – 2015. – №1(2). – С.5-14];

7. Issamatov B.K., Baimakhanov B.B., Zholdybay Zh.Zh., Medeubekov U.Sh., Chormanov A.T., Tajibaev T.K., Kaniev Sh.A., Sagatov I.Y., Maskalenko N.I., Shmonin V.M., Lagunov I.I. Statistical indicators: analysis of primary liver cancer in the Republic of Kazakhstan // *Вестник Хирургии Казахстана.* – 2019. – № 2. – С. 5-11;

8. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2018. – 247 с. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 g. (zabolevaemost' i smertnost') / pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. – M., 2018. – 247 s.];

9. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 136(5). – P. E359-386. doi: 10.1002/ijc.29210.

10. Bray F., Ren J.-S., Masuyer E., Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008 // *Int. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 132(5). – P. 1133-1145. doi: 10.1002/ijc.27711;

11. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. – М., Издательская группа РОНЦ. – 2014. – 226 с. [Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranax SNG v 2012 g. / pod red. M.I. Davydova, E.M. Aksel'. – M., Izdatel'skaya gruppa RONG. – 2014. – 226 s.];

12. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2015 [Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshhi naseleniyu Rossii v 2014 godu / pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. – Moskva: MNIOL im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMC radiologii» Minzdrava Rossii, 2015];

13. Plummer M., de Martel C., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis // *Lancet Glob Health.* – 2016. – Vol. 4(9). – P. 609-616. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7;

14. Грицаенко А.И., Мухамедьянов И.Ф., Погадаев В.В., Иштук Р.Р. Первый опыт лечения неоперабельного гепатоцеллюлярного рака печени путем химиоэмболизации печеночной артерии микросферами // *Креатив. Хирург. Онкология.* – 2014. – №1-2. – С.9-12 [Griceaenko A.I., Muxamed'yanov I.F., Pogadaev V.V., Ishtukov R.R. Pervyy opyt lecheniya neoperabel'nogo gepatocellyulyarnogo raka pecheni putem khimioe'mbolizatsii pechenochnoy arterii mikrosferami // *Kreativ. Xirurg. Onkologiya.* – 2014. – №1-2. – С.9-12];

15. Шаназаров Н.А., Туганбеков Т.У., Малаев Н.Б., Пироженов О.Л. Эффективность применения различных насыщенных микросфер в зависимости от вариантов кровоснабжения новообразований печени // *Тюмен. Мед. Ж.* – 2015. – Том 17, №3. – С. 52-57 [Shanazarov N.A., Tuganbekov T.U., Malaev N.B., Pirozhenko O.L. Effektivnost' primeneniya razlichnykh nasyshhennykh mikrosfer v zavisimosti ot variantov krovosnabzheniya novoobrazovaniy pecheni // *Tyumen. Med. Zh.* – 2015. – Tom 17, №3. – С. 52-57].

ТҰЖЫРЫМ

**К.Т. Шакеев¹, Н.А. Кабилдина², В.В. Лыткин¹,
А.М. Жумакаев¹, Е.В. Крук²,
Б.У. Усембеков¹, А.М. Мурат¹**

¹№3 Көпсалалы аурухана, Қарағанды, Қазақстан Республикасы;
²«Қарағанды медициналық университеті» КеАҚ, Қазақстан Республикасы

Гепатоцеллюлярлы обыр және бауырдың метастатикалық зақымдалуы кезінде химиоэмболизация жасау нәтижелері

Өзектілігі: гепатоцеллюлярлы обырмен ауыратын науқастарды емдеу қазіргі таңда да заманауи онкологияның қиын мәселесі болып қалуда.

Мақсаты: гепатоцеллюлярлы обыр және бауырдың метастатикалық зақымдалуы кезінде химиоэмболизация қолданудың тиімділігі.

Нәтижелер: Емдеу кезінде және емнен кейінгі асқынулар пайда болу қаупі минималды дәрежеде байқалды: 5 курс терапиядан кейін 2 науқаста (0,25%) бауыр циррозы және жүрек-тамыр жеткіліксіздігі салдарынан болған өлім тіркелді. Теріс нәтиже 11 науқаста (23,9%), яғни, ісіктің өсуі жалғасып, симптоматикалық емге жіберуге көрсеткіш болды.

Қорытынды: Гепатоцеллюлярлы обыр және бауырдың метастатикалық зақымдалуы кезінде химиоэмболизация интервенционды радиологияның басым басым бағыттарының бірі және кешенді емнің бір кезеңі болып табылады. Химиопрепараттың токсикалық әсерінің минималды болуынан бұл әдіс аз зақымдаушы болып саналады. Бұл әдіс обыр орналасқан ошаққа ісікке қарсы препараттың жоғары концентрациясын жеткізуге және обырға химиопрепараттың ұзақ уақыттық әсерін қамтамасыз етуге мүмкіндік беретіндіктен, бауыр обырының ота жасауға келмейтін жағдайларында қолдануға көрсеткіш болып табылады. Ота кезінде және отадан кейінгі асқынулардың даму қаупі төмен. Біздің бақылауымызда 2 науқаста (0,25%) асқыну бауыр циррозы және өлім тіркелді.

Түйінді сөздер: химиоэмболизация, гепатоцеллюлярлы обыр, бауыр метастаздары.

ABSTRACT

**K.T. Shakeyev¹, N.A. Kabildina², V.V. Lytkin¹,
A.M. Zhumakaev¹, E.V. Kruk²,
B.U. Usembekov¹, A.M. Murat¹**

¹Multidisciplinary hospital №3, Karaganda, the Republic of Kazakhstan;
²Karaganda medical university, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

Results of chemoembolization in hepatocellular cancer and metastatic liver damage

Relevance: Treatment of patients with hepatocellular cancer remains a complex problem in modern oncology.

Purpose: To evaluate the effectiveness of chemoembolization in hepatocellular cancer and metastatic liver disease.

Results: During and after the procedure, the risk of complications was minimal: in 2 cases (0.25%), liver necrosis and death from cardiovascular insufficiency were recorded after five therapy courses. Eleven patients (23.9%) with a continued tumor growth showed a negative response and were administered symptomatic treatment.

Conclusion: In primary hepatocellular cancer and metastatic liver lesions, chemoembolization is one of the priorities in interventional radiology and a stage of complex treatment. This method is low-traumatic due to a minimal toxic effect of the chemotherapy drug. This method is indicated for inoperable liver tumors because a high concentration of an anticancer drug is delivered right to the focus and ensures a prolonged tumor exposure, with minimal risk of complications during and after the procedure. In our observations, complications in the form of necrosis and death occurred in 2 (0.25%) cases.

Keywords: chemoembolization, hepatocellular cancer (HCC), liver metastases.