

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НАСЫЩАЕМЫХ МИКРОСФЕР ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ПРИ ЛОКОРЕГИОНАРНОМ ЭНДОВАСКУЛЯРНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПЕЧЕНИ

Б.И. Долгушин, Э.Р. Виршке, Ю.В. Буйденко, И.В. Погребняков, Н.А. Перегудов, Д.Ю. Францев

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

Контакты: Перегудов Николай Александрович, peregudov.nikolaj95@mail.ru

Реферат

Актуальность: Заболеваемость злокачественными опухолями печени неуклонно растет. Большинство пациентов на момент выявления злокачественного поражения печени признаются неоперабельными. В целом неудовлетворительная функция печени, сопутствующие заболевания, билобарное поражение, внепеченочное метастазирование позволяют выполнить радикальное лечение не более чем в 20 % наблюдений. Таким образом, большинству пациентов показаны другие виды лечения, в том числе и с применением эндоваскулярных локорегионарных технологий. С учетом реализации федеральной программы по государственной поддержке импортозамещения в России становится актуальным создание и производство конкурентноспособной продукции в области медицины, в том числе для эндоваскулярной хирургии.

Цель: Изучить свойства, переносимость и безопасность насыщаемых микросфер отечественного производства и оценить непосредственные результаты трансартериальной химиоэмболизации в лечении неоперабельных больных с первичным и метастатическим раком печени.

Материал и методы: В рамках государственной научной программы проведены клинические исследования по применению насыщаемых микросфер отечественного производства. Проанализированы результаты лечения 32 пациентов, которым в качестве противоопухолевого лечения выполнялась трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) с применением отечественных микросфер «Сфера-Спектр» в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с января 2020 г. по октябрь 2022 г. Из них ТАХЭ выполнено 24 больным с диагнозом гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), 5 — с метастазами в печени нейроэндокринных опухолей и 3 — с метастазами меланомы. При выполнении ТАХЭ были использованы микросферы размерами 35–40 мкм в сухом виде (210–240 мкм в насыщенном) и 50–60 мкм в сухом виде (300–360 мкм в насыщенном), по 25 мг или 50 мг в одном флаконе.

Результаты: Суммарно всем 32 больным со злокачественными опухолевыми поражениями печени было выполнено 40 эндоваскулярных лечебных вмешательств. У 11 из них (34,3 %) для достижения объективного ответа достаточно было проведения одного сеанса ТАХЭ. У 21 (65,7 %) больного отмечен частичный ответ, в т.ч. у пациентов с билобарным метастатическим поражением печени. Все больные перенесли лечение удовлетворительно, желаемый терапевтический эффект достигнут в 26 (81,2 %) случаях (с учетом повторных вмешательств). У одного больного (3,1 %) с диагнозом ГЦР отмечено осложнение в виде формирования абсцесса печени.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, метастазы, печень, цитостатики, химиоэмболизация, насыщаемые микросферы отечественного производства

Для цитирования: Долгушин Б.И., Виршке Э.Р., Буйденко Ю.В., Погребняков И.В., Перегудов Н.А., Францев Д.Ю. Результаты применения насыщаемых микросфер отечественного производства при локорегионарном эндоваскулярном лечении неоперабельных больных со злокачественными опухолями печени. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022;5(4):96-106.

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-4-96-106

Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости в мире и 3-е место среди причин онкологической смертности [1]. Резекция и трансплантация печени — методы радикального лечения ГЦР ранних стадий — демонстрируют хорошие результаты пятилетней выживаемости [2]. Однако у более чем 80 % пациентов диагностируется уже распространенный опухолевый процесс, когда указанные варианты лечения не применимы [3]. ТАХЭ является основным методом лечения больных ГЦР с изолированным поражением печени, не подлежащих оперативному вмешательству. Технология основана на том, что опухолевые узлы имеют преимущественно артериальное кровоснабжение: селективное и суперселективное полное или частичное перекрытие артериального кровотока на различных уровнях (в зависимости от объема поражения и применяемой методики ТАХЭ) ведет к гемодинамической изоляции опухоли. Помимо ишемического эффекта, локальное цитотоксическое влияние оказывает и химиопрепарат, концентрация которого в опухоли после ТАХЭ, как правило, существенно выше в сравнении с его системным применением [4]. Ключевым моментом ТАХЭ является поступление в зону опухолевого поражения высоких доз противоопухолевых препаратов на длительное время с достижением полной и постоянной окклюзии опухолевых сосудов, но с сохранением кровотока по центральным, крупным артериям, питающим здоровую паренхиму печени [5].

В настоящее время почти у половины больных ГЦР на одном из этапов лечения применяется ТАХЭ [6]. Локорегионарное внутриартериальное лечение играет важную роль в терапии больных ГЦР и включает в себя несколько вариантов, таких как традиционная масляная химиоэмболизация (сТАСЕ), ТАХЭ микросферами ненасыщаемыми/насыщаемыми цитостатиком (DEMTASE), использование деградирующего эмболизационного материала (DSM-TASE), баллонно-ассистируемая ТАХЭ (b-TASE), внутриартериальная радиоэмболизация (SIRT) [7–11].

Основная цель метода ТАХЭ — локальный контроль проявлений опухолевого про-

цесса в печени. Трансартериальная химиоэмболизация, по сути, — паллиативный вид лечения больных ГЦР, но при правильном выборе кандидатов, оптимальной тактике применения «по требованию» и в сочетании с другими методами лечения может существенно увеличить продолжительность жизни больного [12, 13]. В соответствии с рекомендациями европейской (EASL) и американской (AASLD) ассоциациями по лечению больных раком печени, ТАХЭ рекомендуется в качестве первой линии терапии для больных промежуточной стадии (BCLC-B), которые не являются кандидатами для резекции, трансплантации или абляции [14–17]. Артериальная химиоэмболизация выполняется больным с бессимптомным ГЦР, при отсутствии внеорганного распространения опухоли и сохраненной функции печени [18, 19].

В последнее десятилетие стала применяться новая методика внутриартериальной химиоэмболизации — введение в питающие опухолевую ткань артерии микросфер, насыщаемых противоопухолевым препаратом. У этой методики имеются следующие преимущества:

1. Воздействие оказывается преимущественно селективно на опухолевую ткань.
2. Время выведения (элиминации) химиопрепарата с поверхности микросфер составляет от недели до 2 мес в зависимости от размера микросфер.
3. Хемотоксичность практически отсутствует, так как концентрации химиопрепарата в системном кровотоке низкие (значительно ниже терапевтических при системной химиотерапии), поэтому возможно одномоментное введение больших доз доксорубина (до 150 мг).
4. Опухолевая ткань дополнительно ишемизируется посредством микросфер из поливинилалкоголя, причем глубину ишемии опухоли можно регулировать, выбирая размер микросфер.
5. Процедуру введения лекарства можно неоднократно повторять.

Varela M. et al в своем исследовании с доксорубином, адсорбированным на микросферах, у 27 пациентов с гепатоцеллюлярным раком с сопутствующим циррозом печени получили полный и частичный ответ в 75 % случаев [20]. Одно- и двухлетняя

выживаемость составила 92,5 и 88,9 % соответственно. Malagari K. et al у 62 пациентов с ГЦР и сопутствующим циррозом печени, которым выполнялась химиоэмболизация печени с применением микросфер с адсорбированным на них доксорубицином с интервалом в 2 мес, отметили выраженный некроз опухоли уже после первой химиоэмболизации [21]. Уровень некроза опухоли составил от 77,4 до 83,9 % после трех курсов лечения.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России трансартериальная химиоэмболизация насыщаемыми микросферами впервые была выполнена в 2007 г. Результаты эффективности применения микросфер с доксорубицином у больных ГЦР были представлены в нескольких публикациях [22–24]. Трансартериальная химиоэмболизация с применением насыщаемых микросфер позволила достигнуть однолетней выживаемости у 78,5 % больных, 2-летней — 45,8 %, 3-летней — у 30 % неоперабельных больных с ГЦР. Медиана выживаемости составила 23 мес.

Метастатическое поражение печени определяется у 35 % онкологических больных [25]. В ряде исследований были получены обнадеживающие результаты внутриартериальной химиотерапии и химиоэмболизации при метастазах в печени неколоректального рака (меланома, нейроэндокринные опухоли). Артериальная химиоэмболизация является методом выбора в лечении больных с неоперабельными метастатическими опухолями печени высокой степени васкуляризации. Большинство авторов считают артериальную химиоэмболизацию эффективным и безопасным методом лечения больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени [26–28].

Эффективность воздействия, низкий уровень тяжелых осложнений и смертности позволяет рассматривать артериальную химиоэмболизацию как метод выбора лечения неоперабельных больных со злокачественными опухолями печени при ее изолированном поражении и сохраненных функциональных ресурсах. К настоящему времени накоплен уже достаточный опыт по применению различных методик внутриартериальной химиотерапии. Артериальная химиоэмболизация при злокачественных опухолях печени является безопасной и в

большинстве случаев технически выполнимой процедурой.

Материал и методы

Проанализированы непосредственные результаты лечения 32 пациентов в возрасте от 44 до 74 лет, которым выполнялась эмболизация и трансартериальная химиоэмболизация с применением насыщаемых микросфер «Сфера-Спектр» отечественного производства. Клинические исследования проводились в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с января 2020 г. по ноябрь 2022 г. (табл. 1). Из них ТАХЭ выполнено 24 больным с диагнозом ГЦР и 3 — с метастазами меланомы с использованием микросфер, насыщенных доксорубицином. Остальным 5 больным с метастазами в печени нейроэндокринных опухолей насыщаемые микросферы с доксорубицином были использованы у 1 больного и как дополнительный эмболизирующий агент при выполнении масляной химиоэмболизации у 4 пациентов.

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту

Distribution of patients by sex and age

Пол	Возраст, лет				Всего
	41–50	51–60	61–70	старше 70	
М	3	3	9	5	20
Ж	1	2	7	2	12
Всего	3	5	16	7	32

Показанием к вмешательству был морфологически подтвержденный диагноз злокачественной опухоли при условии изолированного поражения печени и возможности выполнения суперселективной катетеризации печеночных артерий.

Микросферы отечественного производства «Сфера-Спектр» являются эмболизирующим агентом для управляемой селективной эмболизации и представляют собой биосовместимые, нерастворимые (в воде, физиологических жидкостях, солевых растворах, растворах цитостатиков и рентгенконтрастных препаратов), небiodeградируемые

гранулы в сухом виде, состоящие из сополимера винилового спирта и акрилата натрия.

В рамках государственной научной программы в НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России проведены клинические исследования по применению насыщаемых микросфер отечественного производства «Сфера-Спектр». Микросферы были зарегистрированы Росздравнадзором 8 мая 2018 г. По своей химической структуре и обусловленными ею свойствами микросферы «Сфера-Спектр» близки к эмболизационному материалу, описанному в патенте US8226926B2, правообладателем которого значится Biosphere Medical SA (микросферы под торговой маркой HeraSphere). Микросферы «Сфера-Спектр» отличаются от HeraSphere одним из двух основных мономеров, участвующих в синтезе, а именно, у отечественных это этилакрилат, а у импортных — метилакрилат.

Метиловый спирт является постоянным спутником производственного процесса микросфер HeraSphere. В производстве микросфер «Сфера-Спектр» такую же роль играет этиловый спирт. За счет отсутствия стадии обработки метанолом в конечном продукте отсутствуют остаточные группы сложного метилового эфира, которые при их возможном гидролизе во время терапии образуют токсичное и потенциально аллергенное соединение — метанол. Использование этилового спирта позволяет при производстве микросфер «Сфера-Спектр» избежать таких рисков.

При выполнении ТАХЭ больным вводились микросферы «Сфера-Спектр» размерами 35–40 мкм (210–240 мкм в насыщенном) и 50–60 мкм в сухом виде (300–360 мкм в насыщенном), по 25 или 50 мг во одном флаконе. Продолжительность насыщения микросфер цитостатиком составила от 60 до 90 мин в зависимости от размера.

Основными визуализационными методами диагностики и предоперационного планирования, оценки объективного ответа и динамического наблюдения были РКТ или МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Ангиографическое исследование выполнялось на современных ангиографических аппаратах Axiom Artis фирмы Siemens

(Германия) и Innova IGS 530 GE Healthcare (США) с возможностью получения цифрового разностного изображения. Исследование проводили по общепринятой методике с чрескожной пункционной катетеризацией сосудов (методика Сельдингера). Для проведения селективной артериографии использовали катетеры (Simmons, Cobra, Sidewinder) со специально сформированной верхушкой с наружным диаметром 4–5F и длиной 60–65 см. Для суперселективной катетеризации применялись микрокатетеры 2,4 и 2,7F (Progreat, Teguto, Япония).

Методика химиоэмболизации насыщаемыми микросферами «Сфера-Спектр» представляет собой введение в питающие опухоль артерии микросфер с адсорбированным на них химиопрепаратом (доксорубицином) и не отличалась от зарубежных аналогов. Химиоэмболизирующий материал готовился после успешной катетеризации питающих опухоль артерий в следующей последовательности:

1. Производилась подготовка раствора доксорубицина из расчета 4–4,5 мг/мл.

2. Осуществлялось введение раствора доксорубицина во флакон с микросферами с последующим интенсивным встряхиванием содержимого флакона в течение 40–50 с.

3. После полного насыщения микросфер содержимое флакона извлекалось в шприц, в который добавлялось водорастворимое рентгеноконтрастное вещество в соотношении 50/50.

4. После этого врач-рентгенохирург приступал к введению микросфер с доксорубицином под рентгеноскопическим контролем до полной редукции кровотока в целевой печеночной артерии.

Безопасность методики химиоэмболизации микросферами «Сфера-Спектр» оценивалась перед эндоваскулярным вмешательством, на 1–3-е сут и через 4–6 нед после сеанса ТАХЭ по нескольким показателям:

- по динамике изменений показателей периферической крови, таких, как уровень лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, общего белка, альбумина, общего и прямого билирубина, трансаминаз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы, фибриногена и протромбина;

- по риску развития интраоперационных и ранних (в течение первых 30 сут) послеоперационных реакций и осложнений при первичных и повторных сеансах ТАХЭ;
- по степени проявления постэмболизационного синдрома (ПЭС), включающего боли различной степени выраженности, тошноту и/или рвоту, повышение температуры тела.

Интраоперационные реакции включали в себя болевой синдром различной степени выраженности, нарушения гемодинамики (эпизоды гипер-/гипотонии, тахи-/брадикардии), тошноту и/или рвоту. Для удобства характеристики интраоперационных реакций были разделены на 3 группы:

1. Интраоперационная реакция расценивалась как слабо выраженная при полном купировании или значительном снижении выраженности ее проявлений в результате дополнительной интраоперационной лекарственной терапии (обезболивания, седации, введения гипотензивных и/или противорвотных препаратов), в результате чего пациент был способен перенести вмешательство без изменения параметров воздействия;
2. Интраоперационная реакция расценивалась как средней степени выраженности при отсутствии желаемого эффекта консервативной терапии и необходимости редукции дозы химиоэмболизирующей смеси.
3. Интраоперационная реакция расценивалась как тяжелая и требовала немедленной остановки эндоваскулярной процедуры.

Для оценки непосредственного эффекта ТАХЭ с применением насыщаемых микросфер отечественного производства было предложено использовать методы РКТ или МРТ с контрастированием, позволяющие оценить степень некроза в опухолевом узле. Оптимальной является оценка объективного ответа после ТАХЭ по критериям mRECIST, позволяющей не только оценить изменение размеров опухолевого узла, но и в большей степени определить степень некроза в нем.

Результаты

Суммарно всем 32 больным со злокачественными опухолевыми поражениями печени было выполнено 40 эндоваскулярных процедур, включая повторные вмешательства.

У всех 32 больных интраоперационная реакция расценивалась как слабо выраженная, в результате чего пациенты смогли перенести вмешательство без изменения параметров воздействия и без редукции дозы химиоэмболизирующей смеси. Среди ранних послеоперационных побочных реакций отмечены следующие проявления ПЭС: боли различной степени выраженности, повышение температуры тела, тошнота и рвота. У большинства больных — 27 (84,4 %) отмечался ПЭС I (легкой) степени в виде незначительной боли в брюшной полости, повышения температуры тела до 37–37,5 °С и однократной рвоты. Проявления ПЭС легкой степени были купированы в первые сутки после ТАХЭ. У других 5 (15,6 %) больных отмечался ПЭС средней степени тяжести. У одного пациента в послеоперационном периоде отмечено осложнение в виде формирования абсцесса печени, локализующегося в непосредственной близости от подверженного эмболизации опухолевого узла.

Все пациенты перенесли лечение удовлетворительно, желаемый терапевтический эффект достигнут в 26 (81,2 %) случаях (с учетом повторных вмешательств). У всех 32 больных непосредственные результаты ТАХЭ были оценены по данным контрольных РКТ- или МРТ-исследований, выполненных через 4–6 нед после вмешательства. Тотальный некроз опухолевого узла наблюдался у 6 больных (18,7 %), у других 15 (46,8 %) пациентов отмечался субтотальный некроз опухоли. У остальных 11 (34,5 %) больных с наличием мультифокального билобарного поражения печени получен частичный ответ, что потребовало для 8 из них выполнения повторных сеансов ТАХЭ. У 3 (9,4 %) больных после однократной ТАХЭ был достигнут частичный ответ, однако в последующем у них было выявлено внутриорганный прогрессирование в виде появления новых очагов. Летальных исходов после ТАХЭ с применением микросфер отечественного производства «Сфера-Спектр» не было.

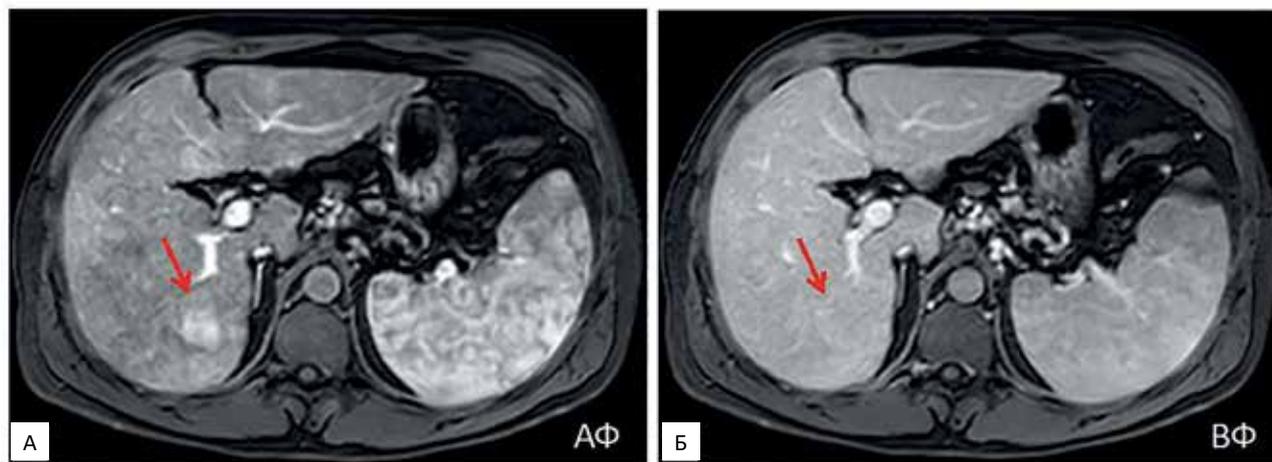


Рис. 1. МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием до ТАХЭ. На T_1 -ВИ в артериальную фазу контрастирования определяется узел (стрелка), равномерно накапливающий контрастный препарат (А) с последующим его вымыванием в позднюю венозную фазу (Б)

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the abdominal organs with intravenous contrast before TACE. A node (arrow) evenly accumulating contrast agent (A) in the arterial phase of T_1 -imaging and its subsequent washout in the late venous phase (B)

На настоящий момент 29 (90,6 %) больных, которым выполнялась ТАХЭ отечественными микросферами, живы. Сроки наблюдения составили от 1 до 32 мес. Умерли 3 пациента в связи с прогрессированием основного заболевания в сроки от 6 до 14 мес.

Клинический случай

Пациент Т., 40 лет, с диагнозом: С22.0, гепатоцеллюлярный рак (морфологически верифицированный), сT₂N₀M₀ II ст., в исходе хронического вирусного гепатита С (в настоящий момент авиремия), BCLC A. Цирроз печени Child-Pugh A.

Анамнез заболевания. Считает себя больным с 2015 г., когда при плановом обследовании по месту жительства выявлено образование в печени (заподозрена гемангиома). Биопсия не проводилась ввиду тромбоцитопении, анемии. Рекомендовано динамическое наблюдение. В этот же период выявлен хронический вирусный гепатит С, по поводу чего проведена противовирусная терапия со стойким вирусологическим ответом. При динамическом наблюдении в 2021 г. выявлен рост образования — обратился для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

МРТ с примовистом. Печень в размерах не увеличена, контуры ее ровные и четкие, структура паренхимы с признаками микронодулярного цирроза. На этом фоне в S7 определяется узловое образование размерами 3,8×3,6 см, с гипоинтенсивной во все фазы в/в контрастирования (псевдо)капсулой. Выявляемое образование незначительно и сравнительно равномерно накапливает контрастное вещество в артериальную фазу, без явных признаков его последующего вымывания (рис. 1).

С целью морфологической верификации пациенту выполнена тонкоигольная биопсия. Цитологическое заключение — высокодифференцированный гепатоцеллюлярный рак. Уровень АФП не повышен — 3,42 Е/мл.

Пациент обсужден на мультидисциплинарном консилиуме: с учетом степени выраженности цирроза от проведения хирургического лечения в объеме правосторонней гемигепатэктомии решено воздержаться. Пациент консультирован трансплантологами и включен в лист ожидания на трансплантацию. В качестве бридж-терапии пациенту предложено выполнение трансартериальной химиоэмболизации с последующей аблацией опухолевого узла.

При выполнении диагностической ангиографии и плоскодетекторной компьютерной томографии в правой доле печени в про-

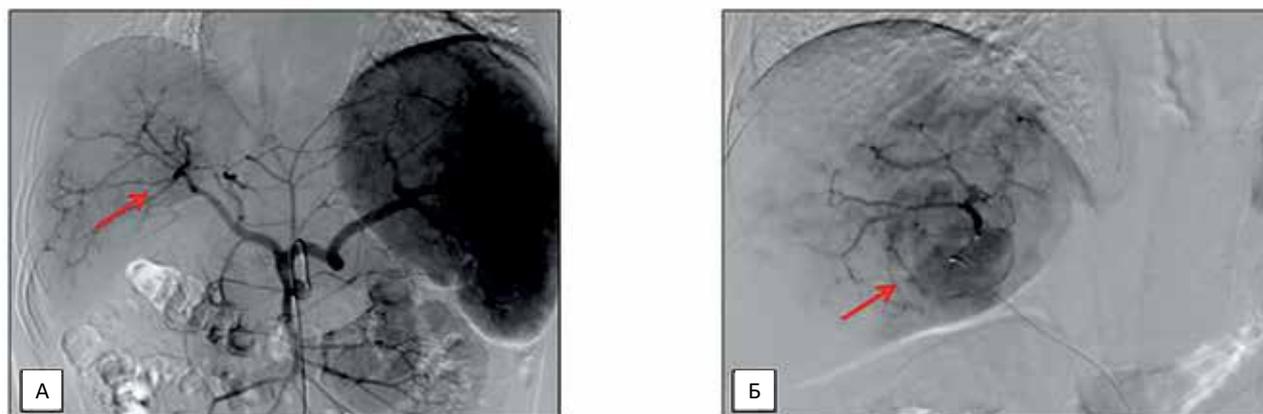


Рис. 2. Прямая ангиография сосудов гепатопанкреатодуоденальной зоны. А — целиакография: в проекции S7 выявлен умеренно васкуляризованный узел округлой формы размерами до 4,0 см (стрелка); Б — селективная катетеризация сегментарной артерии с помощью микрокатетера с последующей ангиографией — получено отчетливое контрастирование опухолевого узла (стрелка); В — состояние после ТАХЭ насыщаемыми микросферами. Контрольная целиакография. Получена полная деваскуляризация опухолевого узла с отчетливым депонированием эмболизата (стрелка)

Fig. 2. Direct angiography of the hepatopancreatoduodenal vessels. A — celiacography: moderately vascularized round-shaped nodule up to 4.0 cm in the S7 projection was detected (arrow); Б — selective catheterization of the segmental artery with a microcatheter — clear contrast of the tumor nodule was obtained (arrow); В — condition after TACE with saturated microspheres. Complete devascularization of the tumor node with distinct embolization deposition was obtained (arrow)

екции сегмента С7 определяется умеренно васкуляризованный узел размерами до 4,0 см. Других узловых образований в печени не выявлено. Принято решение о выполнении ТАХЭ.

С помощью микрокатетера выполнена селективная катетеризация питающей сегментарной артерии с последующим введением насыщаемых микросфер Сфера-Спектр 50 мг размерами 35–40 мкм (210–240 мкм в насыщенном виде) с адсорбированными на них 75 мг доксорубина. Введен весь объем микросфер до полной редукции кровотока в опухолевом узле, подтвержденной при контрольной гепатикографии (рис. 2).

При контрольном обследовании через 1 мес по данным МРТ органов брюшной по-

лости с контрастным усилением печень в размерах не увеличена, контуры ее ровные и четкие, структура паренхимы с признаками микронодулярного цирроза. На этом фоне в S7 размеры узла ГЦР уменьшились с 3,8 см до 2,5 см, узел аваскулярный, в центральных отделах узла определяется геморрагическое пропитывание, других узловых образований в печени не выявлено — полный рентгенологический ответ по mRECIST (рис. 3).

При динамическом наблюдении через 6 мес после ТАХЭ по данным контрольного МРТ-исследования в печени картина без динамики. Уровень АФП в норме, экстрапеченочных проявлений заболевания не выявлено.

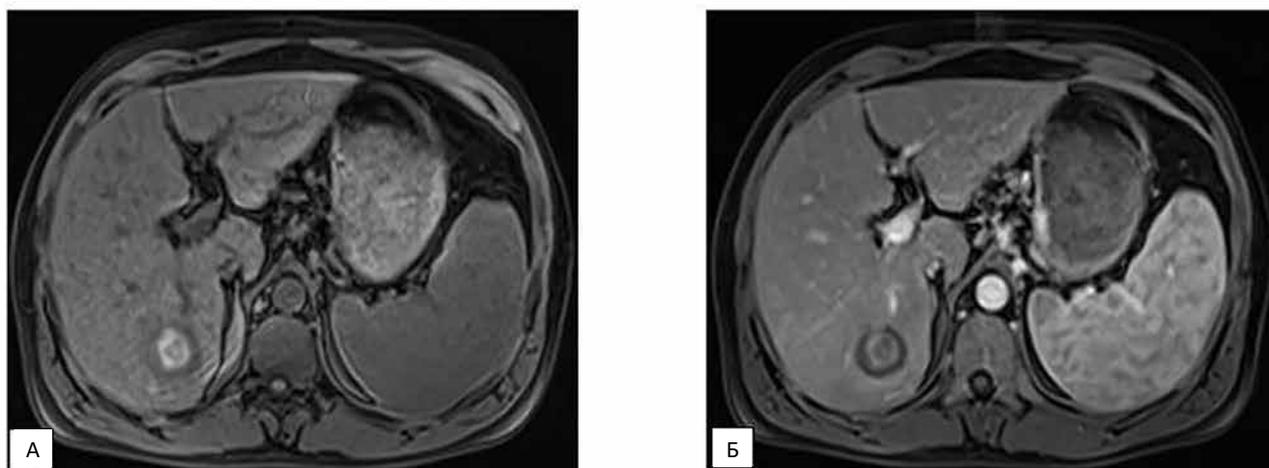


Рис. 3. МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием через 1 мес после ТАХЭ. На T₁-ВИ без контрастного усиления (А) в проекции ранее описанного узла определяется зона гиперинтенсивного сигнала за счет кровоизлияния (стрелка) без признаков накопления контрастного вещества в артериальную фазу (mRECIST = 0 см) (Б)

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the abdominal organs with intravenous contrast 1 month after TACE. On T₁ images without contrast enhancement (A) in the projection of the previously described node there is a hyperintense signal due to hemorrhage (arrow) without signs of contrast agent accumulation in the arterial phase (mRECIST = 0 cm) (B)

Обсуждение

ТАХЭ отечественными микросферами является безопасным методом лечения больных со злокачественными опухолями печени. Отмечена низкая частота интраоперационных реакций и послеоперационных осложнений средней степени тяжести. У большинства больных 27 (84,4 %) отмечался ПЭС I (легкой) степени. Осложнение в виде формирования внутривенного абсцесса отмечено в одном случае (3,1 %), что сопоставимо с данными, представленными в специальной литературе (0,1–4,5 %) [29–31]. Технический успех трансартериальной химиоэмболизации с использованием насыщаемых цитостатиком микросфер отечественного производства «Сфера-Спектр» составил 96,8 %.

Заключение

Полученные непосредственные результаты артериальной химиоэмболизации насыщаемыми микросферами отечественного

производства у больных со злокачественными опухолями печени следует признать удовлетворительными. Тотальный некроз опухоли был отмечен у 18,7 % пациентов. Отсутствие летальных исходов, невысокая частота осложнений и умеренно выраженная токсичность позволяют рассматривать артериальную химиоэмболизацию насыщаемыми микросферами отечественного производства «Сфера-Спектр» наряду с зарубежными аналогами в качестве метода выбора в лечении неоперабельных больных со злокачественными опухолями печени.

Список литературы / References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. 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(4):908-43. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.

3. Boland P, Wu J. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: beyond sorafenib. *Chin Clin Oncol*. 2018;7(5):50. DOI: 10.21037/cco.2018.10.10.
4. Zou JH, Zhang L, Ren ZG, Ye SL. Efficacy and safety of cTACE versus DEB-TACE in patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Dig Dis*. 2016 Aug;17(8):510-7. DOI: 10.1111/1751-2980.12380.
5. Huppert P. Current concepts in transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging*. 2011 Dec;36(6):677-83. DOI: 10.1007/s00261-011-9755-4.
6. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):106-16. DOI: 10.1002/hep.28453.
7. Vogl J, Gruber-Rouh T. HCC: Transarterial Therapies — What the Interventional Radiologist Can Offer. *Dig Dis Sci*. 2019 Apr;64(4):959-67. DOI: 10.1007/s10620-019-05542-5/
8. Craig P, Young S, Golzarian J. Current Trends in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Transarterial Embolization: Variability in Technical Aspects. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019 Sep;42(9):1322-8. DOI: 10.1007/s00270-019-02232-7.
9. Kishore SA, Bajwa R, Madoff DC. Embolotherapeutic Strategies for Hepatocellular Carcinoma: 2020 Update. *Cancers (Basel)*. 2020 Mar 26;12(4):791. DOI: 10.3390/cancers12040791.
10. Saini A, Wallace A, Alzubaidi S, et al. History and Evolution of Yttrium-90 Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Med*. 2019 Jan 7;8(1):55. DOI: 10.3390/jcm8010055.
11. Lucatelli P, Burrel M, Guiu B, et al. CIRSE Standards of Practice on Hepatic Transarterial Chemoembolisation. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2021 Dec;44(12):1851-67. DOI: 10.1007/s00270-021-02968-1.
12. Lee IC, Huo TI, Huang YH, et al. Transarterial chemoembolization can prolong survival for patients with metastatic hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis. *Hepatol Int*. 2012 Oct;6(4):753-62. DOI: 10.1007/s12072-011-9322-7.
13. Wege H, Li J, Ittrich H. Treatment Lines in Hepatocellular Carcinoma. *Visc Med*. 2019 Aug;35(4):266-272. DOI: 10.1159/000501749.
14. European Association for Study of Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*. 2012 Mar;48(5):599-641. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.12.021.
15. Bargellini I, Florio F, Golfieri R, et al. Trends in utilization of transarterial treatments for hepatocellular carcinoma: results of a survey by the Italian Society of Interventional Radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014 Apr;37(2):438-44. DOI: 10.1007/s00270-013-0656-5.
16. Полехин АС, Таразов ПГ, Поликарпов АА, Гранов ДА. Химиоэмболизация печеночной артерии в лечении больных гепатоцеллюлярным раком на фоне выраженного цирроза печени. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2019;178(6):29-35. [Polekhin AS, Tarazov PG, Polikarpov AA, Granov DA. Transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma on advanced liver cirrhosis. *I.I. Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019;178(6):29-35. (In Russian)]. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-6-29-35.
17. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022 Mar;76(3):681-93. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.
18. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; 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.
19. Национальное руководство «Интервенционная радиология в онкологии». Под ред. Б.И. Долгушина. М.: Видар. 2022. Т. 3. Глава 5. С. 541-68. [National Guide "Interventional Radiology in Oncology". Ed. by B.I. Dolgushin. Moscow. 2022; Vol. 3. Chapter 5. P. 541-68. (In Russian)].
20. Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol*. 2007 Mar;46(3):474-81. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.10.020.
21. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2012 Oct;35(5):1119-28. DOI: 10.1007/s00270-012-0394-0.
22. Долгушин БИ, Патютко ЮИ, Виршке ЭР и др. Артериальная химиоэмболизация микросферами с доксорубицином (DC BEAD™) в лечении больных гепатоцеллюлярным раком (предварительные результаты). *Анналы хирургической гепатологии*. 2009;14(2):53-8. [Dolgushin BI, Patutko YI, Wirschke ER, et al. Arterial chemoembolization microspheres with doxorubicin (DC BEAD™) in the treatment of patients with hepatocellular cancer (preliminary results): *Annals of Surgical Hepatology*. 2009;14(2):53-8. (In Russian)].
23. Долгушин БИ, Виршке ЭР, Кучинский ГА и др. Рентгеноэндоваскулярное лечение больных неоперабельным гепатоцеллюлярным раком. *Анналы хирургической гепатологии*. 2010;15(4):18-

23. [Dolgushin BI, Wirschke ER, Kuchinsky GA, et al. X-ray endovascular treatment of inoperable hepatocellular cancer patients: Annals of Surgical Hepatology. 2010;15(4):18-23. (In Russian)].
24. Долгушин БИ, Виршке ЭР, Косырев ВЮ и др. Трансартериальная химиоэмболизация микросферами с доxorубицином в лечении неоперабельных больных гепатоцеллюлярным раком (отдаленные результаты). Анналы хирургической гепатологии. 2013;18(4):10-6. [Dolgushin BI, Wirschke ER, Kosyrev VY, et al. Transarterial chemoembolization with doxorubicine microspheres in the treatment of inoperable hepatocellular cancer patients (distant results). Annals of Surgical Hepatology. 2013;18(4):10-6. (In Russian)].
25. Комов ДВ, Рощин ЕМ, Гуртовая ИБ. Лекарственное лечение первичного и метастатического рака печени. Москва. 2002. 160 с. [Kovov DV, Roshchin EM, Gurtovaya IB. Drug treatment of primary and metastatic liver cancer. Moscow. 2002. (In Russian)].
26. Agarwala SS, Panikkar R, Kirkwood JM. Phase I/II randomized trial of intrahepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin and chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge in patients with ocular melanoma metastatic to the liver. Melanoma Res. 2004 Jun;14(3):217-22. DOI: 10.1097/01.cmr.0000129377.22141.ea.
27. Gupta S, Yao JC, Ahrar K, et al. Hepatic artery embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: the M.D. Anderson Hospital experience. Cancer J. 2003 Jul-Aug;9(4):261-7. DOI: 10.1097/00130404-200307000-00008.
28. Egger ME, Armstrong E, Martin RC 2nd, et al. Transarterial Chemoembolization vs Radioembolization for Neuroendocrine Liver Metastases: A Multi-Institutional Analysis. J Am Coll Surg. 2020 Apr;230(4):363-70. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.12.026.
29. Jia Z, Tu J, Cao C, et al. Liver abscess following transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: A retrospective analysis of 23 cases. J Cancer Res Ther. 2018 Sep;14(Suppl.):S628-S633. DOI: 10.4103/0973-1482.199385.
30. Woo S, Chung JW, Hur S, et al. Liver abscess after transarterial chemoembolization in patients with bilioenteric anastomosis: frequency and risk factors. Am J Roentgenol. 2013 Jun;200(6):1370-7. DOI: 10.2214/AJR.12.9630.
31. Nicolini D, Svegliati-Baroni G, Candelari R, et al. Doxorubicin-eluting bead vs conventional transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma before liver transplantation. World J Gastroenterol. 2013 Sep 14;19(34):5622-32. DOI: 10.3748/wjg.v19.i34.5622.

Вклад авторов

Виршке Э.Р., Погребняков И.В.: концепция и дизайн исследования, написание текста.

Буйденко Ю.В., Перегудов Н.А.: сбор и обработка материала.

Францев Д.Ю., Долгушин Б.И.: редактирование.

Authors' contributions

Virshke E.R., Pogrebnyakov I.V.: research concept and design, writing the text.

Buydenok Yu.V., Peregudov N.A.: collection and processing of the material.

Frantsev D.Yu., Dolgushin B.I.: editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. Patients signed informed consent to participate in the study.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Перегудов Николай Александрович — врач-аспирант отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, <http://otcid.org/0000-0002-6965-8236>

Сведения об остальных авторах статьи

Долгушин Борис Иванович — д.м.н., профессор, академик РАН, директор НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Виршке Эдуард Рейнгольдович — д.м.н., заведующий рентгенооперационным блоком отдела интервенционной радиологии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Буйденко Юрий Владимирович — д.м.н., в.н.с., учёный секретарь НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Погребняков Игорь Владимирович — к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения отдела интервенционной радиологии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Францев Дмитрий Юрьевич — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Results of Application of Saturable Microspheres of Domestic Production in Locoregional Endovascular Treatment of Inoperable Patients with Malignant Liver Tumors

B.I. Dolgushin, E.R. Virschke, Yu.V. Buydenok, I.V. Pogrebnyakov, N.A. Peregudov, D.Y. Frantsev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478; peregudov.nikolaj95@mail.ru

Abstract

The incidence of malignant liver tumors is steadily increasing. Most patients are considered inoperable at the time of detection of a malignant liver lesion. In general, unsatisfactory liver function, comorbidities, bilobar lesion, extrahepatic metastasis allow performing radical treatment in not more than 20 % of cases. Thus, the majority of patients are indicated for other types of treatment, including endovascular locoregional techniques. Taking into account the implementation of the federal program for state support of import substitution in Russia, the creation and production of competitive products in the field of medicine, including for endovascular surgery, becomes relevant. The aim of this article was to study the properties, tolerability and safety of domestically produced saturable microspheres and evaluate the immediate results of transarterial chemoembolization in the treatment of inoperable patients with primary and metastatic liver cancer. Within the framework of the State Scientific Program, clinical studies on the use of saturable microspheres produced in Russia were conducted. The results of treatment of 32 patients who underwent transarterial chemoembolization (TACE) with the use of domestic microspheres “Sphere-Spectrum” at the N.N. Blokhin Research Institute of Oncology from January 2020 to October 2022 were analyzed. Of these, TACE was performed in 24 patients diagnosed with HCC, 5 patients with liver metastases of neuroendocrine tumors, and 3 patients with melanoma metastases. TACE was performed using microspheres with sizes 35–40 in dry (210–240 µm in saturated) 50–60 µm in dry (300–360 µm in saturated), 25 mg or 50 mg in one vial. A total of 40 endovascular procedures were performed in all 32 patients with malignant liver tumor lesions. In 11 of them (34.3 %) a single TACE session was sufficient to achieve an objective response. Partial response was observed in 21 (65.7 %) patients, including those with bilobar metastatic liver lesion. All patients tolerated treatment satisfactorily, the desired therapeutic effect was achieved in 26 (81.2 %) cases (taking into account repeated interventions). One patient (3.1 %) diagnosed with HCC had a complication in the form of liver abscess formation.

Key words: *hepatocellular cancer, metastases, liver, cytostatics, chemoembolization, domestically produced saturable microspheres*

For citation: Dolgushin BI, Virschke ER, Buydenok YuV, Pogrebnyakov IV, Peregudov NA, Frantsev DYu. Results of Application of Saturable Microspheres of Domestic Production in Locoregional Endovascular Treatment of Inoperable Patients with Malignant Liver Tumors. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;5(4):96-106. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-4-96-106

Information about the authors:

Dolgushin B.I., <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>

Virshke E.R., <https://orcid.org/0000-0002-4006-3642>

Buydenok Yu.V., <https://orcid.org/0000-0002-0480-8467>

Pogrebnyakov I.V., <https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>

Peregudov N.A., <http://orcid.org/0000-0002-6965-8236>

Frantsev D.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-6331-5611>