

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОВТОРНЫХ ЛИНИЙ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ЛОКАЛИЗОВАННОГО ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

В.В. Бредер¹, М.Ю. Питкевич², В.Ю. Косырев^{1,2}, Б.И. Долгушин¹, Э.Р. Виршке¹, И.А. Джаниян¹, К.К. Лактионов^{1,3}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1.

Контакты: Бредер Валерий Владимирович, vbreder@yandex.ru

Реферат

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) остается четвертой по частоте причиной смертности от онкологических заболеваний в мире. Прогрессирование ГЦР после проведенной ранее эффективной трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) довольно часто имеет локальный характер. В данной статье описан наш опыт повторных ТАХЭ у пациентов с локальным прогрессированием ГЦР. Нами были проанализированы данные 125 больных ГЦР, которым за период с 2009 по 2015 гг. проводилась ТАХЭ внутриспеченочных проявлений ГЦР. Прогрессирование ГЦР после ТАХЭ-1 отмечено у 88,8 % ($n = 111$) пациентов. Прогрессирование болезни после ТАХЭ-2 зарегистрировано у 40 (32 %) пациентов. ТАХЭ-3 выполнена 8 (6,4 %) пациентам, из них после очередной прогрессии проводилась повторная ТАХЭ, в 2 (1,6 %) случаях — до 5 раз.

Анализ показал, что изолированное локальное внутриспеченочное прогрессирование ГЦР с ростом ранее подвергнутых ТАХЭ-1 внутриспеченочных опухолевых узлов (без новых очагов) не влияет на общую выживаемость. Эффективность повторной эмболизации (ТАХЭ-2) несколько меньше, чем для ТАХЭ первого этапа. Независимые факторы увеличения общей выживаемости больных, получавших ТАХЭ: удовлетворительный объективный статус по ECOG, эффективность первого этапа ТАХЭ, поздняя прогрессия и объективный эффект после повторной эмболизации.

Ключевые слова: печень, гепатоцеллюлярный рак, системная терапия, локорегионарная терапия, трансартериальная химиоэмболизация

Для цитирования: Бредер В.В., Питкевич М.Ю., Косырев В.Ю., Долгушин Б.И., Виршке Э.Р., Джаниян И.А., Лактионов К.К. Факторы прогноза эффективности повторных линий трансартериальной химиоэмболизации в лечении локализованного гепатоцеллюлярного рака. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(1):42-52.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-42-52

Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) остается четвертой по частоте причиной смертности от онкологических заболеваний в мире [1]. Резекция и трансплантация печени — методы радикального лечения ранних стадий ГЦР — демонстрируют хорошие результаты пятилетней выживаемости [2].

Однако более 80 % пациентов уже имеют более распространенный опухолевый процесс, когда такой подход малоэффективен [3].

Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) в настоящее время — основной вид лечения ограниченного печенью (локализованного) ГЦР у пациентов в удовлетворительном состоянии (ECOG = 0), не

подлежащих хирургическому лечению. Возможность выполнения эмболизации определяется распространенностью опухолевого процесса и сохранностью функции печени. Согласно классификации BCLC — это пациенты стадией BCLC/B и, при наличии других, например общесоматических, противопоказаний — BCLC/A [4].

Основная цель ТАХЭ — локальный контроль проявлений опухолевого процесса в печени. По сути, это паллиативный вид лечения ГЦР, но при правильном выборе кандидатов на лечение, оптимальной тактике применения и в сочетании с другими методами лечения он может существенно увеличить продолжительность жизни больных.

В нашем исследовании [5] доля больных ($n = 125$) ГЦР, получивших ТАХЭ, составила 32 % от общей изученной популяции ($n = 380$).

Прогрессирование ГЦР после проведенной ранее эффективной ТАХЭ или уже после системной терапии довольно часто имеет локальный, т.е. ограниченный печенью, характер. Поэтому в ряде случаев

пациентам может быть предложена повторная химиоэмболизация растущих опухолевых очагов в печени.

Фактически в настоящее время нет четко определенных критериев, позволяющих оценить целесообразность повторных сеансов ТАХЭ, либо определяющих развившуюся рефрактерность к эмболизации, когда повторение процедуры нецелесообразно из-за низкой эффективности.

Согласно рекомендациям Японского общества гепатологов, наличие двух или более последовательных неэффективных ответов в обработанных ТАХЭ опухолях, двух или более последовательных прогрессий в печени (включая увеличение числа опухолевых очагов), непрерывного повышение маркеров опухоли сразу после ТАХЭ, появление сосудистой инвазии или появление внепеченочных метастазов предполагает изменение терапии [6]. Данное представление не противоречит мнению Raoul et al, которые предполагают переход от ТАХЭ к системной терапии только в случае прогрессии после 2 сеансов ТАХЭ (рис. 1) [7].

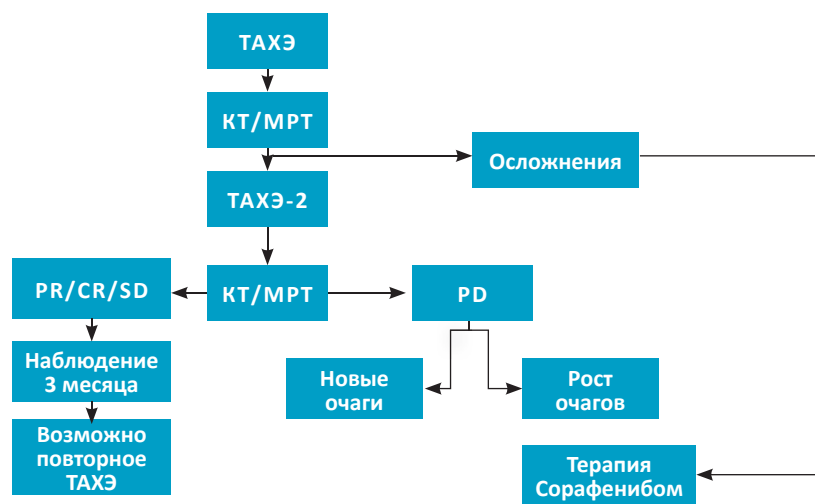


Рис. 1. Предлагаемый алгоритм применения повторных трансартериальных химиоэмболизаций у пациентов с ГЦР промежуточной стадии.

PR — частичный ответ; CR — полный ответ; SD — стабилизация заболевания; PD — прогрессирование заболевания; ТАХЭ — трансартериальная химиоэмболизация [7]

Fig. 1. Proposed algorithm of using repeated transarterial chemoembolizations in patients with intermediate stage HCC. PR — partial response; CR — complete response; SD — stable disease; PD — progression disease; TACE — transarterial chemoembolization [7]

Материал и методы

Нами было проанализировано 125 больных ГЦР, которым за период с 2009 по 2015 гг. проводилась ТАХЭ внутривенных проявлений ГЦР. Общая характеристика пациентов, получивших ТАХЭ, представлена в табл. 1.

Интервенционное лечение под рентгеновским контролем проводилось больным, не подлежащим оперативному лечению, или до радикальной операции, при внутривенном прогрессировании после хирургического лечения как самостоятельный метод лечения и/или в сочетании с системной терапией на разных этапах течения ГЦР. Непосредственная эффективность вмешательства оценивалась с использованием мультифазной РКТ с контрастным усилением или МРТ по критериям RECIST

1.1. и mRECIST. Контрольные обследования выполнялись через 1–1,5 мес после процедуры, при регистрации эффекта оценивалась возможность и необходимость выполнения повторной ТАХЭ. Оценивалась структура опухолевой прогрессии после ТАХЭ-1, для чего выделены типичные паттерны прогрессирования: внутривенная — рост известных очагов, подвергнутых ТАХЭ, внутривенные новые очаги/метастазы и внепеченочное метастазирование, выживаемость до прогрессирования (ВдП) ТАХЭ-1 — время с момента первого сеанса ТАХЭ-1 и до прогрессирования. При проведении мультисеансовой ТАХЭ оценивался суммарный эффект воздействия.

При признаках прогрессии в пределах органа обсуждался вопрос о повторной ТАХЭ до максимально возможного эффекта, значимой токсичности или прогресси-

Таблица 1

Общая характеристика больных ГЦР, получивших ТАХЭ

General characteristics of HCC patients who received TACE

		n = 125	%
Пол	женщины	45	36
	мужчины	80	64
Возраст среднее, лет (мин–макс)		58,2 (17–86)	
Цирроз печени установлен	нет	55	44
	да	70	56
Жалобы, опухоли-ассоциированные	нет	39	31,2
	да	86	68,8
Объективный статус, ECOG	0	47	37,6
	1	75	60
	2	3	2,4
Класс цирроза, Child–Pugh	A	114	87,7
	B	11	8,5
Функциональная категория ALBI	A1	68	54,4
	A2	54	43,2
	A3	3	2,4
Портальная гипертензия	нет	60	48
	да	65	52
	да	65	52

рования. При появлении множественных внутриспеченочных очагов прогрессирования без достаточной (для эффективной эмболизации) васкуляризации обсуждался вопрос о системном лечении. При локальном прогрессировании одного из очагов или участка преимущественного роста при ангиографическом подтверждении наличия зоны для потенциально эффективной эмболизации выполнялась повторная линия (моно- или мультисеансовая) или ТАХЭ-2, ТАХЭ-3 и ТАХЭ-4 соответственно.

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ Statistical Package for the Social Sciences software program (version 20.0; SPSS Inc.Chicago, IL). Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2×2 или точный критерий Фишера при малых выборках. При сравнении количественных признаков с неправильным распределением применялся U-критерий Манна — Уитни. Во всех случаях применялся 95 % доверительный интервал (ДИ). Многофакторный анализ признаков, влияющих на ВдП и общую выживаемость (ОВ), выполнялся в виде пошагового регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Основным критерием оценки являлась общая выживаемость больных, которая рассчитывалась от даты начала лечения до даты последнего наблюдения/смерти. Выбывшие из-под наблюдения па-

циенты оценивались по дате их последнего визита в клинику. Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана–Мейера и сравнивалась по лог-ранг-тесту.

Результаты

На момент закрытия базы данных прогрессирование ГЦР после ТАХЭ-1 отмечено у 88,8 % ($n = 111$) пациентов. Обращает внимание преимущественно внутриспеченочный характер прогрессирования: рост ранее определявшихся узлов (в той или иной мере подвергнутых ТАХЭ) — 94 случая (75,2 %) или появление новых узлов/метастазов (62 пациента — 49,6 %). Внепеченочное прогрессирование ГЦР после ТАХЭ-1 отмечено только у 19 (15,2 %) пациентов. Варианты прогрессии заболевания после ТАХЭ-1 представлены в табл. 2.

При локальном внутриспеченочном прогрессировании или после промежуточных видов лечения (системное, РЧА, оперативное) выполнялась повторная химиоэмболизация ТАХЭ-2: моносеансовая у 39 (31,2 %) пациентов, а в 6 (4,8 %) случаях ТАХЭ-2 состояла из нескольких последовательных сеансов. К моменту закрытия базы данных прогрессирование болезни после ТАХЭ-2 зарегистрировано у 40 (32 %) пациентов. ТАХЭ-3 выполнена 8 (6,4 %) пациентам, из них после очередной прогрессии проводилась повторная ТАХЭ в 2 (1,6 %) случаях — до 5 раз. После ТАХЭ-1 при внутриспеченоч-

Таблица 2

Структура прогрессирования ГЦР после ТАХЭ-1

Structure of HCC progression after TACE-1

	п больных	от всех случаев ТАХЭ, %
Рост известных очагов, подвергнутых ТАХЭ	94	75,2
Появление новых метастазов	70	56,0
Внутриспеченочные новые очаги/метастазы	62	49,6
Внепеченочные метастазы	19	15,2

Таблица 3

Непосредственные результаты ТАХЭ-1 и ТАХЭ-2

Immediate results of TACE-1 and TACE-2

Эффект	ТАХЭ-1			ТАХЭ-2		
	n	%	ВдП, мес	n	%	ВдП, мес
Объективный эффект	52	41,6	11,70	13	28,9	8,70
Стабилизация	34	27,2	8,23	15	33,3	9,03
Прогрессирование	34	27,2	2,53	17	37,8	2,07
Распад опухоли	1	0,8	—	—	—	—
Не оценен	4	3,2	—	—	—	—
Всего	125	100	8,20	45	100	6,80

ном прогрессировании 45 (36 %) пациентам выполнена ТАХЭ-2, из них в 29 (23,2 %) случаях как первый после ТАХЭ-1 вариант лечения. Непосредственные результаты ТАХЭ-1 и ТАХЭ-2 приведены в табл. 3.

Нам удалось показать, что для ОВ после ТАХЭ-1 значение имеют базовые показатели белково-синтетической и детоксикационной функции печени. Для ВдП ТАХЭ-1

прогностическую значимость сохранили такие параметры как размер наибольшего опухолевого узла в печени, соответствие распространенности ГЦР «миланским критериям» ортотопической трансплантации печени (ОТП) и объективный эффект ТАХЭ-1. Анализ не выявил достоверной корреляции между эффектом ТАХЭ-1 и ВдП ТАХЭ-2: медианы ВдП ТАХЭ-2 между

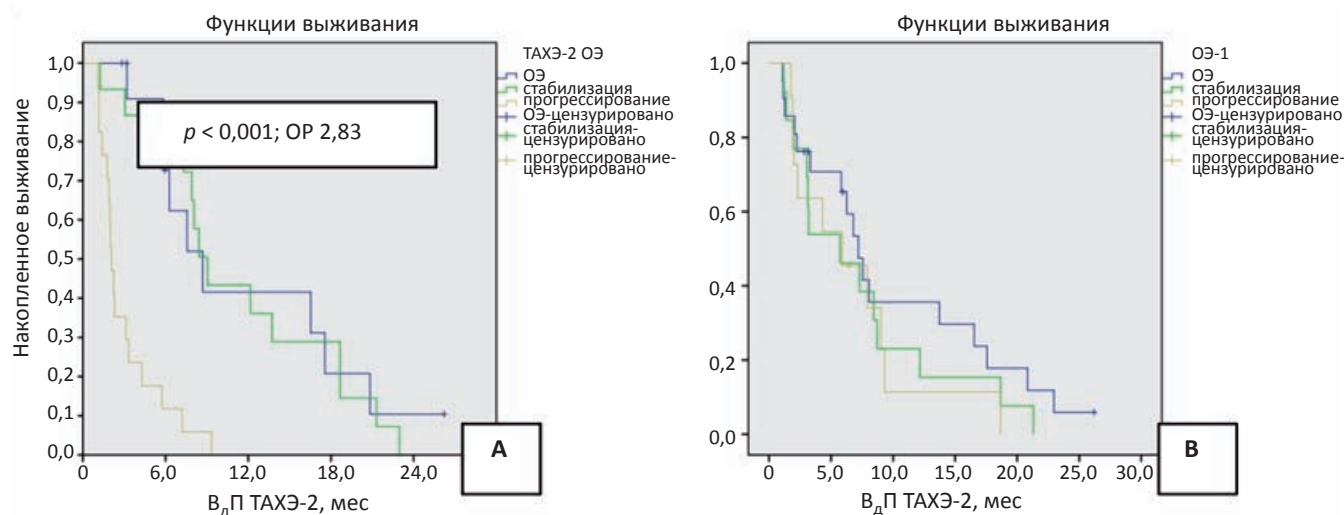


Рис. 2. А — ТАХЭ-2 и ВдП ТАХЭ-2: ОЭ — объективный эффект ТАХЭ-2; стабилизация; прогрессирование; В — эффект ТАХЭ-1 и ВдП ТАХЭ-2: ОЭ — объективный эффект ТАХЭ-1; стабилизация; прогрессирование соответственно

Fig. 2. A — TACE-2 and Tumor-free survival TACE-2: OE — objective effect of TACE-2; stabilization; progression; B — the effect of TACE-1 and Tumor-free survival TACE-2: OE — the objective effect of TACE-1; stabilization; progression, respectively

группами объективного эффекта ТАХЭ-1 ($n = 21$, 7,2 мес), стабилизации ($n = 13$, 5,7 мес) и прогрессирования ($n = 11$, 5,9 мес) после ТАХЭ-1 достоверно не различались ($p = 0,259$) (рис. 2). Полученная медиана ВдП ТАХЭ-2 для группы объективного эффекта ($n = 13$, 8,7 мес) не отличалась от таковой при стабилизации процесса ($n = 13$, 9,0 мес), тогда как при прогрессировании, как максимальном эффекте, она составила ($n = 11$) всего 2,1 мес. Так же, как и для ТАХЭ-1, непосредственная эффективность ТАХЭ-2 достоверно ($p < 0,001$) коррелировала с ВдП ТАХЭ-2, при этом риск прогрессирования (ОР 2,83; 95 % ДИ 1,67 — 4,78) достоверно возрастал при неэффективности процедуры. Кривые ВдП ТАХЭ-2 приведены на рис. 2.

Медиана ОВ ТАХЭ-1 для группы больных, получивших ТАХЭ-2, составила 39,3 мес (95 % ДИ 31,41 — 47,19). Статистический анализ выявил достоверно значимые попарные корреляции между параметрами эффективности ТАХЭ-1 и ТАХЭ-2: ОВ ТАХЭ-1 достоверно коррелирует с ВдП ТАХЭ-1 ($p < 0,001$) и ВдП ТАХЭ-2 ($p = 0,015$), ВдП ТАХЭ-2 достоверно коррелирует ($p = 0,031$) с ВдП ТАХЭ-1.

При проведении дополнительного многофакторного анализа для ОВ ТАХЭ-1 с учетом эффективности ТАХЭ-2, было показано, что вместе со статусом ECOG ($p = 0,002$; ОР 4,13), именно эффективное воздействие на проявления ГЦР — получение объективного эффекта при повторной эмболизации ($p = 0,01$, ОР 4,13) и поздняя прогрессия (ВдП для ТАХЭ-1 более 6 мес; $p = 0,004$, ОР 0,40) — являлись независимыми факторами прогноза ОВ ТАХЭ-1.

Таким образом, проведение локального лечения, преимущественно при ранней (0+A) и промежуточной (B) стадии ГЦР по BCLC, как на момент диагностирования рака, так и при поздних (менее 6 мес после ТАХЭ-1) локальных рецидивах болезни сопровождается очевидным позитивным влиянием на ОВ. Увеличение числа линий ТАХЭ достоверно ($p < 0,001$) ассоциируется с увеличением ОВ. Оперативное вме-

шательство в анализируемой группе получавших ТАХЭ-1, достоверно ($p = 0,032$) увеличивало ОВ, как и в группе больных, где дополнительно применялось лекарственное лечение ($p = 0,05$). Очередность применения ТАХЭ (1 вид vs. последующая) не влияла ($p = 0,531$) на ОВ (рис. 3).

Сравнение группы больных ТАХЭ-1 с группой системного лечения (vs. без лекарственной терапии) не выявило достоверного различия в ОВ, равно как и в анализе влияния очередности (относительно ТАХЭ-1) проведения химиотерапии ($p = 0,243$). Хотя следует отметить перспективную медиану ОВ (33,3 мес) для небольшой ($n = 15$) группы одновременного применения ТАХЭ и лекарственной терапии.

Обсуждение

В структуре прогрессии ГЦР после ТАХЭ-1 существенную долю составляют случаи внутripеченочной прогрессирования: отмечается, как правило, рост ранее выявлявшихся и уже подвергнутых химиоэмболизации очагов, появление новых опухолевых узлов или сочетание этих вариантов.

Анализ показал, что изолированное локальное внутripеченочное прогрессирование ГЦР с ростом ранее подвергнутых ТАХЭ-1 внутripеченочных опухолевых узлов (без новых очагов) не влияет на ОВ. Это позволяет планировать повторные ТАХЭ. Эффективность повторной эмболизации (ТАХЭ-2) несколько меньше, чем для ТАХЭ первого этапа (ОВ 28,9 % и 41,6 % соответственно), хотя контроль болезни (68,8 % и 62,2 %) мало отличается, длительность ВдП не отличается (ОВ — 8,7 и 11,7 мес, стабилизация — 9,03 и 8,23 мес). Анализ выявил достоверно значимые попарные корреляции между параметрами эффективности ТАХЭ-1 и ТАХЭ-2, что может означать клиническое сходство этих групп пациентов и возможность получения эффекта ТАХЭ после повторной эмболизации и увеличения ОВ.

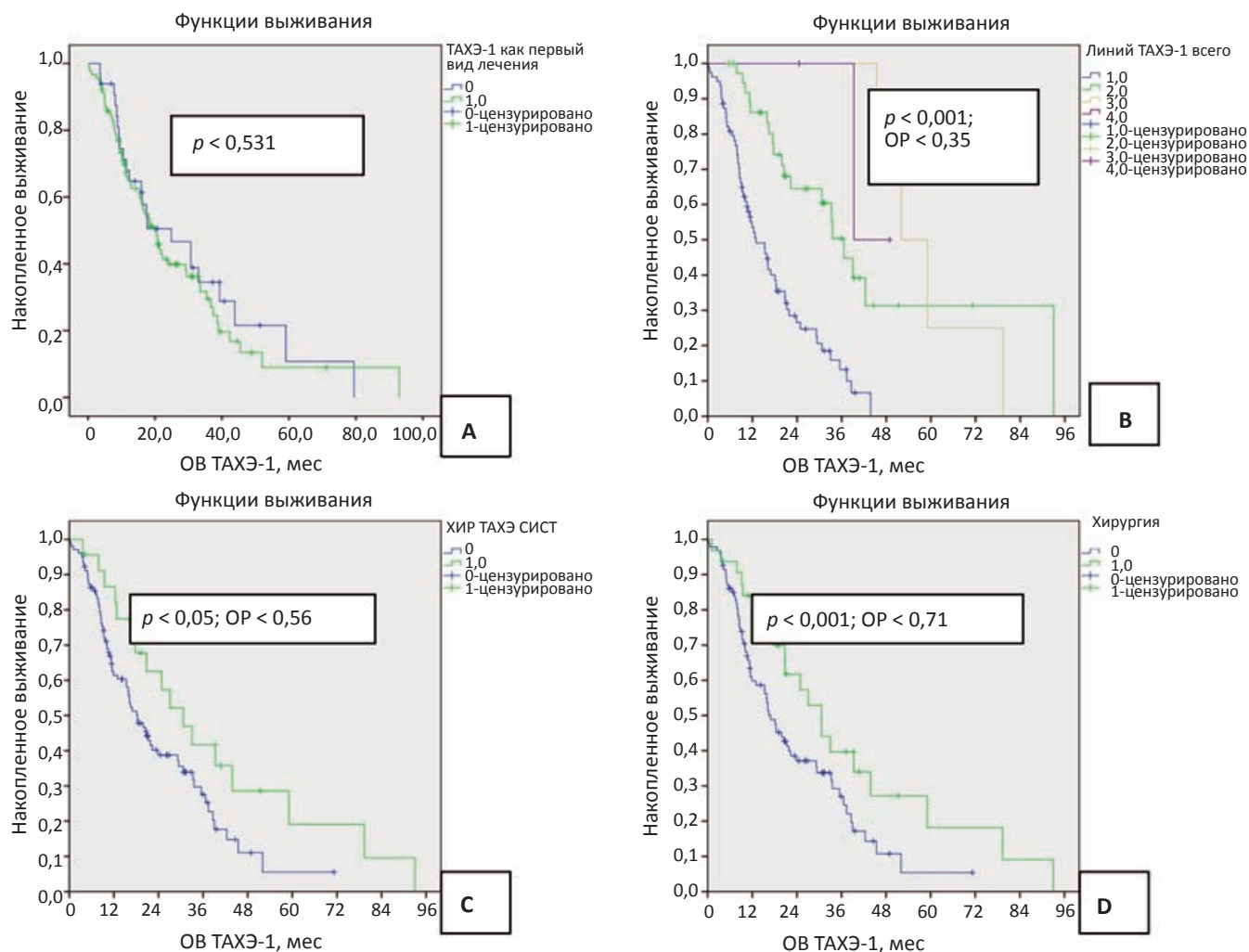


Рис. 3. Влияние на ОВ различных видов лечения и их сочетаний.

А: ТАХЭ-1 как первый вид лечения: 0 — другое лечение, 1 — ТАХЭ-1;

В: 1 — одна линия ТАХЭ, 2 — две линии ТАХЭ, 3 — три линии ТАХЭ, 4 — четыре линии ТАХЭ;

С: сочетание хирургия + ТАХЭ + системное лечение: 0 — нет, 1 — да;

Д: хирургия+: 0 — нет, 1 — да

Fig. 3. Influence on OS of various types of treatment and their combinations.

А: TACE-1 as the first type of treatment: 0 — another treatment, 1 — TACE-1;

В: 1 — one TACE line, 2 — two TACE lines, 3 — three TACE lines, 4 — four TACE lines;

С: combination surgery + TACE + systemic treatment: 0 — no, 1 — yes;

Д: surgery +: 0 — no, 1 — yes

Очевидна достоверность преимущества в ОВ ($p < 0,001$) при выполнении повторных эмболизаций в случаях изолированного внутрипеченочного прогрессирования у больных с компенсированной функцией печени BCLC A/B. Независимыми факторами увеличения общей выживаемости больных, получавших ТАХЭ, были удов-

летворительный объективный статус по ECOG ($p = 0,002$; ОР 4,13), эффективность первого этапа ТАХЭ, поздняя прогрессия (ВдП ТАХЭ-1 > 6 мес; ОР 0,40) и объективный эффект после повторной эмболизации ($p = 0,01$, ОР 4,13).

Несмотря на высокую клиническую гетерогенность промежуточной стадии

BSCLC/В, даже с появлением методов высокоэффективной системной терапии ТАХЭ остается востребованным методом терапии локализованного ГЦР. Частота объективных эффектов ТАХЭ-1 при оценке по критериям mRECIST составляет от 58 до 86 % для частичных эффектов и 20–41 % для полных ответов. Эффективность повторных химиоэмболизаций существенно ниже, хотя при длительном контроле роста опухоли, как эффекте ТАХЭ-1, и при изолированном внутривенном прогрессировании они могут увеличивать выживаемость. Однако неоднократное и неселективное применение ТАХЭ при мультифокальном или массивном внутривенном распространении может исключить последующую лекарственную терапию из-за ухудшения функции печени и декомпенсации фонового цирроза. Важно определить подходящий момент для перехода от ТАХЭ к системному лечению: ретроспективное исследование продолжения ТАХЭ при наличии признаков рефрактерности в сравнении с переключением на сорафениб выявило достоверное увеличение выживаемости в группе лекарственной терапии до 24,7 vs 13,6 мес при ТАХЭ [8].

Следует учесть значительно расширившиеся возможности лекарственного лечения распространенного ГЦР [9].

На протяжении более 10 лет сорафениб остается единственным стандартом лечения нерезектабельного ГЦР [10]. Ленватиниб (мультикиназный ингибитор VEGFR 1–3, FGFR 1–4, PDGFR-альфа, RET и KIT) в сравнении с сорафенибом в III фазе исследования REFLECT в лечении нерезектабельного ГЦР (Child–Pugh A) в когорте из 954 пациентов показал сравнимую ОВ, при достоверно большем числе объективных ответов (критерии mRECIST) и лучшем времени до прогрессирования [11]. Иммуноterapia показала высокую эффективность в первую линию в сравнительном исследовании III фазы IMbrave 150 комбинации атезолизумаба (PD-L1 ингибитор) и бевацизумаба (антитело к VEGF) в сравнении с сорафенибом в 1-й линии терапии

распространенного ГЦР. Непосредственная эффективность комбинации атезолизумаба и бевацизумаба была достоверно лучше: медиана ВВП — 6,8 и 4,3 мес (ОР = 0,59; $p < 0,0001$) и частота объективных эффектов — 27 и 12 % ($p < 0,0001$, по критериям оценки эффективности RECIST) и 33 и 13 % ($p < 0,0001$ по критериям mRECIST). В сочетании с результатами второй линии терапии ГЦР при применении регорафениба, кабозантиниба, рамуцирумаба, иммунотерапии ниволумабом, пембролизумабом ожидаемая продолжительность жизни существенно увеличивается [12–17].

Заключение

В настоящее время не существует стандартизированного протокола по применению ТАХЭ с определением оптимального количества курсов химиоэмболизации и интервалами между ними. Наше исследование показало, что наилучшим кандидатом для повторной линии ТАХЭ прогрессирующего в печени опухолевого процесса может быть пациент с длительным (более 6 мес) объективным эффектом от ТАХЭ-1 при условии сохранной функции печени и удовлетворительного объективного состояния. На повестке дня уже стоит вопрос о необходимости сравнительного исследования эффективности повторных ТАХЭ и современной системной терапии локализованного ГЦР.

Список литературы / References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. 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. Meyer T, Fox R, Ma YT, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(8):565-75. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30156-5.
5. Бредер ВВ. Стратегия и тактика консервативного лечения гепатоцеллюлярного рака. Автореф. дисс. д.м.н. Москва, 2017. [Breder VV. Strategy and tactics of conservative treatment of hepatocellular cancer. Moscow, 2017. (In Russ.)].
6. Kudo M, Matsui O, Izumi N, Iijima H, Kadoya M, Imai Y, et al. JSH consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer*. 2014;3:458-68. DOI: 10.1159/000343875.
7. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev*. 2011;37:212-20. DOI: 10.1016/j.ctrv.2010.07.006.
8. Arizumi T, et al. Effectiveness of Sorafenib in Patients with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Refractory and Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2015 Dec;4(4):253-62. DOI: 10.1159/000367743.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers, version 3.2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf.
10. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: the GIDEON study. *J Hepatol*. 2016;65(6):1140-7. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.020.
11. Matsuki M, Adachi Y, Ozawa Y, et al. Targeting of tumor growth and angiogenesis underlies the enhanced antitumor activity of lenvatinib in combination with everolimus. *Cancer Sci*. 2017;108(4):763-71. DOI: 10.1111/cas.13169.
12. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56-66. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9.
13. Finn RS, Merle P, Granito A, et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol*. 2018;69(2):353-8. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.04.010.
14. Zhu AX, Galle PR, Kudo M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib (REACH-2). *J Clin Oncol*. 2017;34(15_suppl):TPS4145-TPS4145. JCO.2016.34.15_suppl.TPS4145. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30937-9.
15. El-Khoueiry A.B, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017;389(10088):2492-502. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
16. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. KEYNOTE-224 investigators. KEYNOTE-224 Investigators. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):940-52. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6.
17. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. KEYNOTE-240 investigators. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: A randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):193-202. DOI: 10.1200/JCO.19.01307.

Вклад авторов

Бредер В.В., Лактионов К.К. — концепция и дизайн обзора, написание текста и редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Питкевич М.Ю. — концепция и дизайн обзора, написание текста и редактирование.

Косырев В.Ю., Долгушин Б.И., Виршке Э.Р., Джанян И.А. — написание текста и редактирование.

Contributions

Breder V.V., Laktionov K.K. — review concept and design, text writing and editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Pitkevich M.Y. — review concept and design, text writing and editing.

Kosirev V.Y., Dolgushin B.I., Virshke E.R., Dzhanyan I.A. — writing and editing text.

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.

Сведения об авторах

Бредер Валерий Владимирович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии №17 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, vbreder@yandex.ru.

Бредер Валерий Владимирович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии №17 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Питкевич Мария Юрьевна — аспирант Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), m.u.pitkevich@gmail.com.

Косырев Владислав Юрьевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, доцент кафедры онкологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, vkosirev@mail.ru.

Долгушин Борис Иванович — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и лечебной работе, директор НИИ клинической и экспериментальной радиологии, и.о. заведующего отделением рентгенодиагностическим НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, профессор, академик РАН. dolgushinb@mail.ru.

Вишке Эдуард Рейнгольдович — доктор медицинских наук, заведующий рентгенооперационным блоком отдела интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, virshke@mail.ru.

Джанян Ирина Анатольевна — врач-хирург отделения химиотерапии №17 НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, i-dzhanyan@mail.ru.

Лактионов Константин Константинович — доктор медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии № 17 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, lkoskos@mail.ru.

INTERVENTIONAL RADIOLOGY

Predictive Factors for the Effectiveness of Repeated Lines of Transarterial Chemoembolization in the Treatment of Localized Hepatocellular Carcinoma**V.V. Breder¹, M.Y. Pitkevich², V.Y. Kosirev^{1,2}, B.I. Dolgushin¹, E.R. Virshke¹, I.A. Dzhanyan¹, K.K. Laktionov^{1,3}**

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478; E-mail: vbreder@yandex.ru.

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;
bld. 2, 8, Trubetskaya, Moscow, Russia 119991.

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University;
1 Ostrovityanova, Moscow, Russia 117997.

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) remains the fourth leading cause of cancer-related death in the world. The progression of HCC after previously effective TACE is quite often local. This article describes our experience with repeated TACE in patients with local progression of HCC. We analyzed 125 patients with HCC, for the period from 2009 to 2015. TACE was performed for intrahepatic manifestations of HCC. Progression of HCC after TACE-1 was observed in 88.8 % ($n = 111$) patients. Disease progression after TACE-2 was registered in 40 (32 %) patients. TACE-3 was performed in 8 (6.4 %) patients. The analysis showed that isolated local intrahepatic progression of HCC with the growth of intrahepatic tumor nodes previously subjected to TACE-1 (without new foci) does not affect OS. The efficiency of re-embolization (TACE-2) is somewhat lower than for TACE of the first stage. Independent factors of overall survival increase in patients receiving TACE: satisfactory objective status according to ECOG, efficacy of the first stage of TACE, late progression and objective effect after re-embolization.

Key words: liver, hepatocellular cancer, systemic therapy, locoregional therapy, TACE

For citation: Breder VV, Pitkevich MY, Kosirev VY, Dolgushin BI, Virshke ER, Dzhanyan IA, Laktionov KK. Predictive Factors for the Effectiveness of Repeated Lines of Transarterial Chemoembolization in the Treatment of Localized Hepatocellular Carcinoma. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(1):42-52. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-42-52

Information about the authors:

Breder V.V. <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>.

Pitkevich M.Y. <https://orcid.org/0000-0002-5183-1555>.

Kosirev V.Y. <https://orcid.org/0000-0002-3083-2102>.

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

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

Dzhanyan I.A. <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>.

Laktionov K.K. <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>