

**Локорегионални терапии
при първични и метастатични
тумори на черния дроб**



© ЛОКОРЕГИОНАЛНИ ТЕРАПИИ ПРИ
ПЪРВИЧНИ И МЕТАСТАТИЧНИ
ТУМОРИ НА ЧЕРНИЯ ДРОБ

© СТОЯН ХАНДЖИЕВ, Д.М. - автор

© Издателство „Парадигма“, 2020

Рецензенти :

1. проф.Йордан Генов

2.гоц.Веселка Стойнова

ISBN 978-954-326-435-3

**Локорезионални терапии
при първични и метастатични
тумори на черния дроб**

Стоян Ханжиев, д.м.

Човек си цял живот, мъдрец – в един единствен миг...

Авторът

На моя учител и вдъхновител проф. Григор Мечков

Съдържание

Използвани съкращения:	11
Обща част	13
Увод към монографията	13
Локорегионални терапии (ЛРТ) при първичен хепатоцелуларен карцином. Обща част.....	14
Биоефекти на РФА.....	14
Оптимални кандидати за РФА.....	15
Усложнения на РФА	17
Дългосрочен ефект от РФА	18
Интрахепатален дистален рецидив.....	18
Обща преживяемост.....	18
Други аблационни техники.....	20
Перкутанна етанолова инжекция (ПЕИ).....	20
Микровълнова аблация.....	20
Криоаблация	21
Високоинтензивна фокусирана ултразвукова аблация.....	22
Обобщение и перспективи.....	23
Библиография	24
Хемоемболизация и радиоемболизация.....	31
Въведение.....	31
Хемоемболизация	32
Конвенционални процедури	32
Радиоемболизация.....	36

Обобщение	40
Библиография	41
Локорегионални терапии при метастатична чернодробна болест.	
Обща част	48
Локорегионална терапия	49
Термична аблация	50
Катетърни терапии	50
Топлинна аблация на метастатичен колоректален рак	52
Библиография	55
Хепатоартериална инфузия (HAI)	62
Въведение:.....	62
Токсичност на HAI.....	63
Технически аспекти на HAI	64
Библиография	67
Стереотактична радиотерапия за чернодробни тумори (SBRT).....	74
SBRT за първични чернодробни тумори	75
SBRT за метастатични чернодробни тумори.....	76
Предписвани дози на SBRT за чернодробни тумори	76
Нежелани ефекти за SBRT за чернодробни тумори	77
Библиография	79
Специална част.	
Локорегионални терапии. Случаи от практиката	84
ЛРТ при първичен НСС	84
Въведение:.....	84
Локорегионални терапии при първичен чернодробен рак	85
ЛРТ при първичен НСС	92

Проследяване.....	110
Локална стереотактична терапия при НСС	110
Библиография	112
Специална част.	
Локорегионални терапии, прилагани при метастатични чернодробни тумори.....	113
Чернодробна интраартериална химиотерапия (НАИ) като ЛРТ при чернодробни тумори	123
Чернодробна интраартериална химиотерапия при метастатичен колоректален карцином с чернодробни метастази	124
Библиография	130
Оценка на резултатите от ЛРТ при метастатични чернодробни тумори.....	136
Библиография	144
Усложнения, свързани с локорегионални терапии при първични и вторични тумори на черния дроб, представени със случаи от ежедневната клинична практика	149
Усложнения след приложение на радиофреквентна аблация.	149
Васкуларни усложнения след ВЧТТ	150
Билиарни усложнения след РФА.....	151
Екстрахепатални усложнения след РФА.....	152
Библиография	159
Усложнения след TACE. Предиктивни фактори. CEUS, СТ и MRI – диагностични акценти.....	160
Библиография	168
Заклучение	171

Използвани съкращения:

- /HCC/ – Първичен рак на черния дроб
- /RFA/ – Радиофреквентна аблация
- /MWA/ – Микровълнова аблация
- TACE/ – Трансартериална хемоемболизация /
- /SIRT/ – Селективна вътрешна радиационна терапия
- /HAI/ – Чернодробна артериална инжекция
- /STBRT/ – Стереотактична телесна радиационна терапия
- /EASL/ – Европейска асоциация за изучаване на черния дроб
- /WHO/ – Световна здравна организация
- /AASLD/ – Американска асоциация за изучаване на черния дроб
- ESMO – Европейско общество по медицинска онкология
- ASCO – Американско общество по медицинска онкология
- NCCN – Национална онкологична мрежа /National Comprehensive Cancer Network/
- HCV – Хепатит С
- HCB – Хепатит В
- ASH – Алкохолен стеатохепатит
- NASH – Неалкохолен стеатохепатит
- BCLC – Барселонски клиничен чернодробен център
- CEUS – Контрастно-усилена ехография
- US – Ехография
- CT – Компютърна ехография
- MRT – Магнитно-резонансна томография
- PEI – Перкутанна етанолова инжекция
- PET/CT – Позитронно-емисионна компютърна томография
- RECIST – Критерии за оценка на отговора на солидни тумори
- CR – Пълен отговор
- PR – Частичен отговор
- SD – Стабилно заболяване
- PD – Прогресиращо заболяване
- DEB – Елуиращи лекарства топчета
- ОПА – Общопрактикуващ лекар
- СС – Холангиоцелуларен карцином

ИИ-СС – Интрахепатален холангиоцелуларен карцином

РИЧБ – Радиационно-индуцирана чернодробна болест

ГЕП – Гастроентеропанкреасен

NET – Невроендокринен тумор

PS – Физически статус

IRE - Irreversible Electroporation

EFSUMB – Европейска федерация на обществата за ултразвук в
медицината и биологията

WFSUMB – Световна федерация на обществата за ултразвук в
медицината и биологията

BCLM – Метастаз от карцином на гърда

Обща част

Увод към монографията

Черният дроб е органна територия с висока честота на локализация на значителен брой злокачествени заболявания като първични и метастатични единици. Първичният рак на черния дроб /НСС/ представлява 80% от всички първични тумори на този орган и един от най-често срещаните карциноми с тенденция за увеличаване на заболеваемостта и смъртността успоредно с увеличаване на честотата на чернодробна цирроза, хепатит С и В инфекцията, автоимунния хепатит, етилизъм и неалкохолен стеатохепатит.

Черния дроб е и терен за развитие на метастази от злокачествени заболявания с друга първична локализация /стомашно-чревен тракт, гърда, бял дроб, бъбрек, гениталии, меланом/, както и в случаи с малигнени хемопатии като Ходжкинов и не-Ходжкинов лимфом, левкози и други. За съжаление, радикално хирургично лечение е възможно едва в около 20% от всички първични и вторични чернодробни неоплазии и, независимо от приложението на иновативни таргетни химио- и имунотерапии, тези заболявания в голям процент прогресират и бележат ниска преживяемост и висока смъртност. Прилагането на локорегионалните аблативни радиофреквентни /RFA/, микровълнови /MWA/, интраартериални /TACE, HAI/, лъчетерапевтични /SIRT, STBRT/ терапии са част от терапевтичния алгоритъм с тенденция за подобряване на показателите преживяемост и смъртност. Настоящият монографичен труд е опит за комплексно представяне на тези методи, като тяхното приложение е спрегнато с насоките и препоръките на европейските и световни организации за изучаване на черния дроб (EASL, WHO, AASLD) и свързани с тях асоциации (ESMO, ASCO, NCCN). Определено е мястото и ролята на гастроентеролога (хепатолог) в мултидисциплинарен екип (туморен борд) като участник и изпълнител в условия на локалните (националните) реалности, съвместно с експерти по образна диагностика, патоморфология, медицинска онкология, лъчетерапия и инвазивна ангиология

на базата на споделен чужд и собствен опит. Монографията е обръщение към тесни специалисти и студенти с ориентация към специалности, свързани с онкологичната практика.

Локорегионални терапии (ЛРТ) при първичен хепатоцелуларен карцином. Обща част

Хепатоцелуларния карцином /ХЦК/ се среща предимно при пациенти с хронични чернодробни заболявания и ограничен чернодробен функционален резерв. Поради тази причина, хирургичното отстраняване на ХЦК е вариант само в 15-25% от случаите и не-хирургичните методи изграят сравнително голяма роля в лечението на ХЦК. Сред често използваните не-хирургични методи са аблационна терапия, транскатетърна артериална хемоемболизация /ТКАХ/, лъчетерапия и системна химиотерапия. В частност, аблационната терапия се превърна в основна, особено за ХЦК в ранен стадий, поради възможността за отличен локален контрол и висок профил на безопасност.

Понастоящем използваните или нововъзникващите методи на аблация включват перкутанна етанолова инжекция /ПЕИ/, радиочестотна аблация /РЧА/, микровълнова аблация /МВА/, криоаблация и аблация с високоинтензивен фокусиран ултразвук /HIFU/. От тези методи, в световен мащаб най-често използван е РФА, като има изобилни данни по отношение на клиничните му резултати в сравнение с други аблационни техники или чернодробна резекция.

Биоефекти на РФА

Променливият ток (300—1,000 kHz), излъчван от върха на РФ електрод индуцира топлина, която достига температури между 60—100°. Когато тумора е изложен на тази топлина, почти незабавно това води до коагулационна некроза, която е необратима. Размерът на аблационната зона, постиган от едно приложение на наличните на пазара РФ уреди е 3-5 см в диаметър [1]. Поради възможната микроваскуларна инвазия, както и микроскопичните сателитни нодули на ХЦК, в рамките на аблационната зона трябва бъде включен не само целият таргетен тумор, но и аблативните граници на 0.5—1.0 см от

перитуморната тъкан, за да се третира „изцяло“ ХЦК.

Топлинният ефект също е в състояние да прекъсне микроваскулативния поток. Въпреки това, кръвния поток в по-големите съдове често не е засегнат и поддържането на кръвен поток ограничава отлагането на топлина и предпазва от по-нататъшното увеличаване на аблационната зона, което се нарича „the heat-sink effect“ (охлаждащ ефект)[1,2].

Спирането на кръвния поток чрез РФА може лесно да бъде преценено чрез използването на контрастно-усилен ултразвук (УЗ), компютърна томография или ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) чрез показването на аваскуларни зони, където таргетният тумор е бил на лице. Въпреки това, резултатите от радиологичните изследвания показват несъответствия в сравнение с тези на патологичните изследвания, с тенденция на надценяване.

Това надценяване би могло да бъде приписано на остатъчни микроскопични жизнени клетъчни гнезда, които е невъзможно да бъдат засечени с настоящите образни изследвания и са източник на последваща локална туморна прогресия (ЛТП). От друга страна, несъответствието би могло да се дължи на ограниченията на конвенционалния хистопатологичен анализ, който не може да оцени топлинната фиксация или апоптозата и може да доведе до надценяване.

Оптимални кандидати за РФА

По отношение на туморните параметри, много институции използват критериите от Милано (а именно – единичен ХЦК <5 см в диаметър; множествени ХЦК <3 на брой и всеки <3 см в диаметър) като техен критерий за включване за РФА. Ограничението в броя на туморите в случаи с множествени ХЦК може да зависи от няколко клинични съображения, като например общото състояние на пациента и възможността да понесе процедурата, опита и уменията на оператора, както и времето на процедурата. Следователно, броят на туморите, които биха могли да бъдат третирани в една сесия, трябва да бъде определен въз основа на индивидуалната ситуация, въпреки че „не повече от три“ изглежда е най-широко приетият критерий.

По отношение на максималния диаметър на тумора, има няколко

фактора, които трябва да бъдат взети предвид. Очевидно е, че РФА има ограничен капацитет за аблация на „голям“ тумор, но колко голям е такъв тумор? Някои проучвания [12,13] съобщават, че ХЦК с диаметър <2 см, което е и критерия за размер на много ранен етап на стадиращата система на BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), показва отлични дългосрочни резултати с РФА. От хистопатологична гледна точка, ХЦК <2 см е с по-голяма добре диференцирана големина, по-малко микросателитни лезии (3% от случаите), които са обикновено в рамките на 5мм от тумора и с по-малка портална микроинвазия [14]. Освен това, РФА е технически лесно изпълнима за малки тумори, което би могло да допринесе още за намаляването на заболяемостта. Насоките за лечение, публикувани от BCLC групата през 2012г. допускат аблация, предшестваща резекция за малки ХЦК, освен в случаите, когато има възможност за трансплантация, което е значителна промяна в предишните насоки. С оглед на тези факти, може да се приеме, че РФА може да бъде считана за first-line терапия за лечението на малки <2 см тумори, дори и ако резекцията е възможна опция.

Имайки предвид представянето на наличните напоследък уреди за РФА, припокриващите се аблативни техники и аблативната граница, ХЦК, които са 5 или повече см в диаметър, определено не трябва да бъдат третирани само с РФА[15]. В такива случаи, трябва да бъдат обмислени други терапевтични методи или комбинирана терапия.

Тъй като е видно, че по-големият размер на тумора е свързан от по-голяма честота на локална туморна прогресия (ЛТП) след РФА, а постигането на по-голяма аблативна зона би повишило рисковете от усложнения, решението да се прибегне до РФА за ХЦК в тези случаи трябва да бъде взето само след сериозно съобразяване с чернодробния функционален резерв на пациента и наличието на други терапевтични методи.

Що се отнася до чернодробната функция, пациентите трябва да могат да понесат загубата на чернодробен паренхим, причинена от аблацията, за да могат да имат полза от премахването на тумора по отношение на преживяемостта. Следователно, пациентните с Child-Pugh class C обикновено не са индицирани за РФА. Противопоказанията на РФА са жълтеница, тенденция за неоправимо кървене, тумор-

на инвазия на портална вена и екстрахепатални метастази. Трябва да бъдат взети предвид и достъпността на РФ електрода под подходящо образно насочване и рисковете от възможни усложнения.

Усложнения на РФА

Bertot и колеги [20] правят преглед на 24 проучвания на РФА (9 531 пациента) и съобщават за ниско ниво на усложнения от 4.1% и смъртност от 0.15%. Ниските нива на усложнения се докладват в рамките на 5.0—8.9% [21]. Съобразно причините за тях, усложненията след РФА могат да бъдат класифицирани като колатерално термално увреждане, директно механично нараняване или други различни усложнения.

Обикновеното колатерално термично увреждане включва нараняване на гастроинтестиналния тракт с/без перфорация, увреждане на диафрагмата, плеврален излив, стриктура на жлъчния канал, билом, нараняване на жлъчния мехур и чернодробен инфаркт, причинен от съдово нараняване или тромбоза. Сред честите усложнения, причинени от директно механично увреждане са туморен сийдинг, тумурна руптура, хемоперитонеум, хемо/пневноторакс и аневризма на чернодробната артерия. Сред усложненията с други причинители са чернодробен абсцес, изгаряне от подложката за заземяване и вазовагален рефлекс [20-23]. Съобщават се и редки усложнения, като например хемобилия [24], формиране на бронхобиларна или плевробиларна фистула [25], скоротечно интрахепатално туморно разпространение [26], сепсис, чернодробна недостатъчност [20] и сърдечна тампонада [27]. Някои усложнения, като например перфорация на дебело черво, чернодробна недостатъчност, масирано кървене или сърдечна тампонада, биха могли да бъдат фатални. По-агресивните лечения, като например използването на РФ генератор с висока мощност или мултиплена електродна система, имат тенденция за по-високи съпътстващи усложнения [28,29].

Дългосрочен ефект от РФА

Интрахепаталнен дистален рецидив

Интрахепаталният дистален рецидив (ИДР) е доста чест. Този тип рецидив е основно свързан със съпътстващо чернодробно заболяване и следователно нивата не са много по-различни от тези, съобщавани след други терапевтични методи. Други проучвания показват кумулативни нива на ИДР от 10.4—26.3% след една година на проследяване, 52.2—57.6% след три години проследяване и 68.6—77.0% след пет години проследяване[34,42,43].

Обща преживяемост

Общите нива на преживяемост, съобщени от Shiina и колеktiv[30] са 96.6% и 27.3% , а тези съобщени от Kim и колеktiv[31] са 95.5%, 59.7% и 32.2% съответно за 1-, 5- и десет-годишните приблизителни кумулативни данни. Тези разлики в общата преживяемост са прекалено малки, за да бъдат считани за значителни. Други изследователи съобщават сходни нива в група пациенти в рамките на Критериите от Милано (87.0 – 99.0% на първата година, 60.0 – 87.4% на третата година и 42.3 – 74.8% на петата година)[32-43,43,46-50]. Сред лошите прогностични фактори в тези проучвания са напреднала възраст, лош Child-Pugh клас, лош MELD скор, липса на антивирусна терапия по време на проследяването, поява на екстрахепатални метастази по време на проследяването, наличие на anti-HCV, по-голям туморен товар, по-високо ниво на туморни маркери, ниско ниво на серум албумин, наличие на портосистемни колатерални съдове, по-голям обем на слезката, лош резултат на indocyanine green R 15, високо ниво на серумен феритин, ниски нива на серумен IGF-I и високо ниво на VEGF в серума[31,31,34,43,44,47,50-53].

Въз основа на тези резултати, чернодробният функционален резерв и действието на съпътстващо чернодробно заболяване изглежда са основните фактори. Трябва да се отбележи, че появата на ЛТР не оказва значително влияние върху общите нива на преживяемост в различни проучвания, въпреки че за да се правят конкретни заключе-

ния са необходими още доказателства.

РФА може да бъде извършена едновременно с чернодробна резекция, когато размера на тумора, броя и/или разпространението превишават ограничението на един от двата метода. Тази комбинация предоставя възможност за излекуване, което иначе е невъзможно. Съобщават се по-добри нива на преживяемост при комбинация на РФА и чернодробна резекция[64]. РФА може да бъде комбинирана с други терапии.

Например, РФА в комбинация с трансартериална хемоемболизация (ТАСЕ) дава възможност за лечение на по-големи тумори, които не могат да бъдат третирани само с РФА, което носи терапевтичен ефект, като в същото време намалява heat-sink ефекта[65]. Комбинация от РФА с ПЕИ, таргетираща особено рисковата част на тумора, намалява колатералните термични увреждания[66,67].

РФА може също да бъде използвана като мостова (bridging) терапия преди чернодробна трансплантация. РФА може да намали жизнения туморен товар като неоадювантна терапия, която не само подобрява дългосрочния резултат, но и предпазва пациентите от отпадане от списъка на чакащи и може дори да намали степента на заболяването, като по този начин да позволи на пациенти, които първоначално не отговарят на критериите, да се възползват от трансплантация. Едно изследване на Li и колеktiv[68] за ролята на РФА като мостова терапия към чернодробна трансплантация съобщава за ниво на отпадане от 5.8% след средно време на изчакване от 12.7 месеца. Въпреки това, трябва да се обръща внимание на възможността за екстрахепатално туморно разпространение в резултат на РФА процедура.

По отношението на рецидивиращ ХЦК, РФА може да може да предостави възможности за лечение, стига таргетните тумори да могат да бъдат достигнати и са в рамките на туморния размер. РФА може да бъде обмислена при лечението на локални, както и при нови интрахепатални рецидиви след аблация, ТАСЕ, резекция или дори трансплантация[69,70]. В действителност, РФА се използва все повече в такива ситуации, като кохортните проучвания съобщават на нива петгодишна обща преживяемост от 18 – 52%

Други аблационни техники

Перкутанна етанолова инжекция (ПЕИ)

ПЕИ терапията включва инжектиране на 99% дехидратиран етанол в тумора под УЗ насочване, за да се причини „химическо изгаряне“ на ХЦК, както и облитерация на микроваскулатурата, хранваща тумора. ПЕИ може да постигне нива на петгодишна преживяемост от 32-52% при ХЦК <5 см при Child-Pugh клас А пациенти. ПЕИ има недостатъка от необходимост за множество сесии за третиране поради нехомогенното разпространение на етанол в тумора, неяснота на аблационната зона и високо ниво на ЛТР (33% при ХЦК <3см, 43% при ХЦК >3см).

Рандомизирани контролни проучвания, които сравняват ПЕИ и РФА при лечението на малки ХЦК показва превъзходства на РФА по отношение на общата преживяемост с 3-4 години[75,76]. Наскоро стана налична прибираща се секционна игла, която спомага за по-хомогенна етанолова перфузия. С помощта на това устройство, устойчиво се постига пълен отговор при 90% от ХЦК <3см[77]. ПЕИ има предимства преди РФА по отношение на възможността да се третира близо до чувствителни органи и да бъде избегнат heat-sink ефектът, следователно, както бе споменато, ПЕИ може да бъде комбинирана с РФА, за да бъдат избегнати колатерални термални увреждания[66,67].

Микровълнова аблация

МВА има сходен принцип с РФА, но използва високочестотна (>900 kHz) електромагнитна енергия и има няколко предимства пред РФА. МВА има по-широка зона на активно затопляне, което води до по-високи температури в рамките на таргетната зона за по-кратно време на третиране и се влияе по-малко от heat-sink ефекта.

В едно и също време могат да бъдат активирани няколко антени, което дава възможност за по-бързо третиране на големи или мул-

тифокални тумори[78]. Три кохортни проучвания съобщават нива на пълна аблация от 89-94%, нива на ЛТР от 6-8% и нива на петгодишна преживяемост от 51-57% предимно при Child-Pugh клас В цирроза[79-81]. Едно рандомизирано проучване сравнява МВА и РФА за малки ХЦК при 72 добре съпоставими пациента. Нивата на пълна некроза са сходни (89% за МВА и 96% за РФА), въпреки това, дългосрочната преживяемост не е съобщена. Ретроспективни изследвания не показват разлика в пълната некроза или преживяемостта[83] или по-добрата преживяемост на РФА (49% спрямо 71% на третата година)[84]. Въпреки това, споменатите проучвания използват предишно поколение на МВА система и ново поколение система с охлаждане на shaft, която е налична отскоро. Остава неизвестно дали способността да се генерира по-голяма аблативна зона ще доведе до по-голяма преживяемост.

Криоаблация

Криоаблацията индуцира цитотоксичност въз основа на циклично приложение на екстремно ниски температури (-20 до -40 градуса) вътре в тумора. Въпреки че употребата на конвенционална криосонда е възможна само след лапаротомия, скорошното постепенно намаляване на размера позволи перкутанна употреба. Криоаблацията има предимства пред хипертермичната аблация, сред които относително ниска болка и добра визуализация чрез образно наблюдение. Въпреки това, има и недостатъци: 1. Аблационната зона на всяка индивидуална сонда е в общи линии по-малка, следователно обикновено са необходими множество криосонди; 2. Зоната на пълна некроза се намира във варираща близост (4 – 10 мм или повече) вътре в легената точка, следователно е трябва да се замрази по-голямо количество от околния паренхим, за да се осигури достатъчна безопасна граница[87-88]. Съществува притеснение относно големия риск от усложнения, като масивен кръвоизлив поради фрактура от легената точка, криогенно увреждане на близките органи и синдром на криошок[89-90]. Проучване от Adam и колектив сравняващо криоаблацията с РФА при 36 сходни пациенти с ХЦК <5см показва сходни нива на успех от лечението (80% за криоаблация спрямо 86% за РФА). ЛТР

изглеждат по-чести при криоаблацията (38% спрямо 17%), но нивата на едногодишна преживяемост са сходни (66% спрямо 61%). Проспективни проучвания, сравняващи интраоперативна криоаблация и РФА, съобщават за много по-високи нива на усложнения при криоаблацията (41% спрямо 3%)[92].

Високоинтензивна фокусирана ултразвукова аблация

ВИФУЗ може да повиши тъканната температура чрез фокусиране на УЗ вълни с висока енергия върху една малка точка. В сравнение с всички други аблационни терапии ВИФУЗ аблацията има голямото предимство на неинвазивност. Въпреки това ВИФУЗ аблацията също е има ограничението от по-дълга процедура и акустична сянка от гръдния кош. Сянката от гръдния кош причинява само намаляване на УЗ енергията, но и термално увреждане на покривната мека тъкан в резултат на висока УЗ абсорбция от костния кортекс. В едно проучване[93], изследователите правят частична резекция на ребрата, за да разрешат този проблем, въпреки това, системите от по-следващо поколение използват по-голям трансдюсер, за да разпространят УЗ лъчите навън, като по този начин редуцират енергията на повърхностното ниво или използват multielement phased-array трансдюсер и активират селективно само елементи, които кореспондират към междуребрните пространства[94]. Тъй като полето на чернодробната ВИФУЗ аблация е все още в развитие, има няколко проучвания, при които ВИФУЗ аблацията се прилага при много напреднали или рецидивиращи случаи за палиативни цели. WU и колеktiv[93] демонстрират полза от гледна точка на преживяемост при група с комбинирана терапия, която е получила ВИФУЗ аблация плюс TACE, в сравнение с групата само с TACE за пациенти с авансирал ХЦК (ниво на преживяемост след една година 42.9% спрямо 0%).

Chan и колеktiv[95] ретроспективно сравняват ВИФУЗ аблация и РФА за рецидивиращи ХЦК и съобщават за значителна тригодишна разлика в преживяемостта. Zhang и колеktiv[96] демонстрират че ВИФУЗ може да постигне пълна туморна некроза без увреждане на съдове дори и когато ХЦК е локализиран в близост до основни чер-

ногробни съдове.

Обобщение и перспективи

Сред редица терапии за локална аблация, РФА е най-често използваната в световен мащаб и е придобила широко приемане като безопасна и ефективна терапевтична опция от първа линия за ранен или много ранен стадий на ХЦК. За ХЦК на много ранен стадий, въпреки високото ниво на локален рецидив, РФА изглежда превъзхожда, или поне е еквивалентна, на резекция поради нейната сравнима дългосрочна преживяемост, по-малка заболяемост, по-кратък болничен престой и по-голямо запазване на чернодробен паренхим. За ХЦК по-голям от 2см, РФА може да допринесе до терапия с почти пълно излекуване, когато е комбинирана с ТАСЕ. Освен това, РФА може да бъде използвана като компонент на стратегия за мултимодално лечение за по-напреднали или рецидивиращи случаи и може да играе роля като мостова терапия за пациенти, които чакат за трансплантация.

Въпреки че понастоящем РФА играе доминираща роля в локалната аблационна терапия за ХЦК, употребата на РФА е все още ограничена при лечението на големи тумори и някои тумори със високорискова локация. За да се превъзможат настоящите ограничения на РФА, се развиват други аблационни техники с потенциални предимства пред РФА и е важно непрекъснато да се преценява дали другите техники имат предимство пред РФА за пациенти с ХЦК.

В следствие на бързото технологично развитие, ХЦК, открити от сегашните модерни образни техники, стават все по-малки, което може да бъде дори няколко милиметра в диаметър. Тази тенденция изглежда ще напредва още по-бързо и без съмнение ще бъде от полза за увеличението на преживяемостта на пациентите с ХЦК. Смятаме, че минимално- или не-инвазивните аблационни терапии биха могли да бъдат оптималните методи, които да отговорят на тази промяна на парадигмата, следователно ще бъдат с по-голямо значение в бъдеще, отколкото са днес.

Библиография

- [1] Rhim H, Goldberg SN, Dodd 3rd GD, et al. Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radiographics* 2001;21 [Spec No:S17e35;discussion S36e19].
- [2] Lu DS, Raman SS, Limanond P, et al. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:1267e74.
- [3] Cho YK, Kim Y, Rhim H. Pitfalls in the radiological and pathological correlation of tumour response rates of hepatocellular carcinoma following radiofrequency ablation. *J Clin Pathol* 2009;62:1071e3.
- [4] Kim JE, Kim YS, Rhim H, et al. Outcomes of patients with hepatocellular carcinoma referred for percutaneous radiofrequency ablation at a tertiary center: analysis focused on the feasibility with the use of ultrasonography guidance. *Eur J Radiol* 2011;79:e80e84. [5] Minami Y, Kudo M, Kawasaki T, et al. Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation with artificial pleural effusion for hepatocellular carcinoma in the hepatic dome. *J Gastroenterol* 2003;38:1066e70.
- [6] Rhim H, Lim HK, Kim YS, Choi D. Percutaneous radiofrequency ablation with artificial ascites for hepatocellular carcinoma in the hepatic dome: initial experience. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:91e8.
- [7] Song I, Rhim H, Lim HK, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma abutting the diaphragm and gastrointestinal tracts with the use of artificial ascites: safety and technical efficacy in 143 patients. *Eur Radiol* 2009;19:2630e40.
- [8] Lee MW, Rhim H, Cha DI, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: fusion imaging guidance for management of lesions with poor conspicuity at conventional sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:1438e44.
- [9] Song KD, Lee MW, Rhim H, et al. Fusion imaging-guided radiofrequency ablation for hepatocellular carcinomas not visible on conventional ultrasound. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:1141e7.
- [10] Masuzaki R, Shiina S, Tateishi R, et al. Utility of contrast-enhanced ultrasonography with sonazoid in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:759e64.
- [11] Min JH, Lim HK, Lim S, et al. Radiofrequency ablation of very-early-stage hepatocellular carcinoma inconspicuous on fusion imaging with B-mode US: value of fusion imaging with contrast-enhanced US. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:61e70.
- [12] Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82e9.
- [13] Wang JH, Wang CC, Hung CH, et al. Survival comparison between surgical

resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:412e8.

[14] Livraghi T. Single HCC smaller than 2 cm: surgery or ablation: interventional oncologist's perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010;17:425e9.

[15] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379:1245e55.

[16] Okusaka T, Okada S, Ueno H, et al. Satellite lesions in patients with small hepatocellular carcinoma with reference to clinicopathologic features. *Cancer* 2002;95:1931e7.

[17] Lee HY, Rhim H, Lee MW, et al. Early diffuse recurrence of hepatocellular carcinoma after percutaneous radiofrequency ablation: analysis of risk factors. *Eur Radiol* 2013;23:190e7.

[18] Morimoto M, Numata K, Kondou M, et al. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2010;116:5452e60.

[19] Kudo M, Okanoue T, Japan Society of H. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice manual proposed by the Japan Society of Hepatology. *Oncology* 2007;72(Suppl. 1):2e15.

[20] Bertot LC, Sato M, Tateishi R, et al. Mortality and complication rates of percutaneous ablative techniques for the treatment of liver tumors: a systematic review. *Eur Radiol* 2011;21:2584e96.

[21] Kim YS, Rhim H, Lim HK. Imaging after radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Semin Ultrasound CT MR* 2009;30: 49e66.

[22] Rhim H, Yoon KH, Lee JM, et al. Major complications after radio-frequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of imaging findings. *Radiographics* 2003;23:123e34 [discussion 134e126].

[23] Park MJ, Kim YS, Rhim H, et al. Prospective analysis of the pattern and risk for severe vital sign changes during percutaneous radiofrequency ablation of the liver under opioid analgesia. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:799e808.

[24] Rhim H, Lim HK, Kim YS, et al. Hemobilia after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging* 2007; 32:719e24.

[25] Kim YS, Rhim H, Sung JH, et al. Bronchobiliary fistula after radiofrequency thermal ablation of hepatic tumor. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:407e10.

[26] Angonese C, Baldan A, Cillo U, et al. Complications of radiofrequency thermal ablation in hepatocellular carcinoma: what about "explosive" spread? *Gut* 2006;55:435e6.

[27] Loh KB, Bux SI, Abdullah BJ, et al. Hemorrhagic cardiac tamponade: rare complication of radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiol* 2012;13:643e7.

[28] Park MJ, Kim YS, Rhim H, et al. A comparison of US-guided percutaneous

radiofrequency ablation of medium-sized hepatocellular carcinoma with a cluster electrode or a single electrode with a multiple overlapping ablation technique. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:771e9.

[29] Woo S, Lee JM, Yoon JH, et al. Small- and medium-sized hepatocellular carcinomas: monopolar radiofrequency ablation with a multiple-electrode switching system-mid-term results. *Radiology* 2013;268:589e600.

[30] Shiina S, Tateishi R, Arano T, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol* 2012;107:569e77. quiz 578.

[31] Kim YS, Lim HK, Rhim H, et al. Ten-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors. *J Hepatol* 2013;58:89e97.

[32] Choi D, Lim HK, Rhim H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *Eur Radiol* 2007;17:684e92.

[33] Waki K, Aikata H, Katamura Y, et al. Percutaneous radiofrequency ablation as first-line treatment for small hepatocellular carcinoma: results and prognostic factors on long-term follow up. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:597e604. [34] Lee DH, Lee JM, Lee JY, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as first-line treatment: long-term results and prognostic factors in 162 patients with cirrhosis. *Radiology* 2014;270:900e9.

[35] Park Y, Kim YS, Rhim H, et al. Arterial enhancement of hepatocellular carcinoma before radiofrequency ablation as a predictor of postablation local tumor progression. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:757e63.

[36] Kim SH, Lim HK, Choi D, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: effect of histologic grade on therapeutic results. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:S327e33.

[37] Kim YS, Lee WJ, Rhim H, et al. The minimal ablative margin of radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma (>2 and <5 cm) needed to prevent local tumor progression: 3D quantitative assessment using CT image fusion. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:758e65.

[38] Kim YS, Rhim H, Cho OK, et al. Intrahepatic recurrence after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: analysis of the pattern and risk factors. *Eur J Radiol* 2006;59:432e41.

[39] Kawamura Y, Ikeda K, Seko Y, et al. Heterogeneous type 4 enhancement of hepatocellular carcinoma on dynamic CT is associated with tumor recurrence after radiofrequency ablation. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:W665e73.

[40] Kei SK, Rhim H, Choi D, et al. Local tumor progression after radiofrequency ablation of liver tumors: analysis of morphologic pattern and site of recurrence. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:1544e51.

[41] Kang TW, Lim HK, Lee MW, et al. Perivascular versus nonperivascular small

HCC treated with percutaneous RF ablation: retrospective comparison of long-term therapeutic outcomes. *Radiology* 2014;270:888e99.

[42] Okuwaki Y, Nakazawa T, Shibuya A, et al. Intrahepatic distant recurrence after radiofrequency ablation for a single small hepatocellular carcinoma: risk factors and patterns. *J Gastroenterol* 2008;43:71e8.

[43] Toshikuni N, Takuma Y, Goto T, Yamamoto H. Prognostic factors in hepatitis C patients with a single small hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Hepatogastroenterology* 2012;59:2361e6.

[44] Xia F, Lai EC, Lau WY, et al. High serum hyaluronic acid and HBV viral load are main prognostic factors of local recurrence after complete radiofrequency ablation of hepatitis B-related small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1284e91.

[45] Seo JY, Kim W, Kwon JH, et al. Noninvasive fibrosis indices predict intrahepatic distant recurrence of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma following radiofrequency ablation. *Liver Int* 2013;33:884e93.

[46] Kao WY, Chiou YY, Hung HH, et al. Risk factors for long-term prognosis in hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation therapy: the clinical implication of aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:528e36.

[47] Facciorusso A, Del Prete V, Antonino M, et al. Serum ferritin as a new prognostic factor in hepatocellular carcinoma patients treated with radiofrequency ablation. *J Gastroenterol Hepatol* 2014.

[48] Ng KK, Poon RT, Lo CM, et al. Analysis of recurrence pattern and its influence on survival outcome after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2008;12:183e91.

[49] Lam VW, Ng KK, Chok KS, et al. Risk factors and prognostic factors of local recurrence after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2008;207:20e9.

[50] Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, et al. High serum des-gamma-carboxy prothrombin level predicts poor prognosis after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2009;115:571e80.

[51] Wu WC, Chiou YY, Hung HH, et al. Prognostic significance of computed tomography scan-derived splenic volume in hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:789e95.

[52] Cho EJ, Lee JH, Yoo JJ, et al. Serum insulin-like growth factor-I level is an independent predictor of recurrence and survival in early hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study. *Clin Cancer Res* 2013;19:4218e27.

[53] Poon RT, Lau C, Pang R, et al. High serum vascular endothelial growth factor levels predict poor prognosis after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: importance of tumor biomarker in ablative therapies. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1835e45.

[54] Gravante G, Overton J, Sorge R, et al. Radiofrequency ablation versus resection for liver tumours: an evidence-based approach to retrospective comparative studies. *J Gastrointest Surg* 2011;15:378e87.

[55] Cho YK, Rhim H, Noh S. Radiofrequency ablation versus surgical resection as primary treatment of hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1354e60.

[56] Duan C, Liu M, Zhang Z, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of early-stage hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2013;11:190.

[57] Zhou Y, Zhao Y, Li B, et al. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2010;10:78.

[58] Li L, Zhang J, Liu X, et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:51e8.

[59] Lee YH, Hsu CY, Chu CW, et al. Radiofrequency ablation is better than surgical resection in patients with hepatocellular carcinoma within the Milan criteria and preserved liver function: a retrospective study using propensity score analyses. *J Clin Gastroenterol* 2014.

[60] Ikai I, Arii S, Okazaki M, et al. Report of the 17th nationwide follow-up survey of primary liver Cancer in Japan. *Hepatol Res* 2007;37:676e91.

[61] Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321e8.

[62] Huang J, Yan L, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010;252:903e12.

[63] Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57:794e802.

[64] Qiu J, Chen S, Wu H. Long-term outcomes after hepatic resection combined with radiofrequency ablation for initially unresectable multiple and bilobar liver malignancies. *J Surg Res* 2014;188:14e20.

[65] Fujimori M, Takaki H, Nakatsuka A, et al. Survival with up to 10-year follow-up after combination therapy of chemoembolization and radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: single-center experience. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:655e66.

[66] Wong SN, Lin CJ, Lin CC, et al. Combined percutaneous radiofrequency ablation and ethanol injection for hepatocellular carcinoma in high-risk locations. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:W187e95.

[67] Cha DI, Lee MW, Rhim H, et al. Therapeutic efficacy and safety of percutaneous ethanol injection with or without combined radiofrequency ablation for hepato-

cellular carcinomas in high risk locations. Korean J Radiol 2013;14:240e7.

[68] Lu DS, Yu NC, Raman SS, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. Hepatology 2005;41:1130e7.

[69] Choi D, Lim HK, Rhim H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: long-term results and prognostic factors. Ann Surg Oncol 2007;14:2319e29.

[70] Okuwaki Y, Nakazawa T, Kokubu S, et al. Repeat radiofrequency ablation provides survival benefit in patients with intrahepatic distant recurrence of hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol 2009;104:2747e53.

[71] Lau WY, Lai EC. The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. Ann Surg 2009;249:20e5.

[72] Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. Radiology 1995;197:101e8.

[73] Shiina S, Tagawa K, Niwa Y, et al. Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma: results in 146 patients. AJR Am J Roentgenol 1993;160:1023e8.

[74] Khan KN, Yatsushashi H, Yamasaki K, et al. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. J Hepatol 2000;32:269e78.

[75] Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2005;129:122e30.

[76] Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or ¼4 cm. Gastroenterology 2004;127:1714e23.

[77] Kuang M, Lu MD, Xie XY, et al. Ethanol ablation of hepatocellular carcinoma up to 5.0 cm by using a multipronged injection needle with high-dose strategy. Radiology 2009;253:552e61.

[78] McWilliams JP, Yamamoto S, Raman SS, et al. Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: current status. J Vasc Interv Radiol 2010;21:S204e13.

[79] Dong B, Liang P, Yu X, et al. Percutaneous sonographically guided microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma: results in 234 patients. AJR Am J Roentgenol 2003;180:1547e55.

[80] Liang P, Dong B, Yu X, et al. Prognostic factors for survival in patients with hepatocellular carcinoma after percutaneous microwave ablation. Radiology 2005;235:299e307.

[81] Lu MD, Chen JW, Xie XY, et al. Hepatocellular carcinoma: US-guided percutaneous microwave coagulation therapy. Radiology 2001;221:167e72.

[82] Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation

therapy. *Radiology* 2002;223:331e7.

[83] Lu MD, Xu HX, Xie XY, et al. Percutaneous microwave and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a retrospective comparative study. *J Gastroenterol* 2005;40:1054e60.

[84] Ohmoto K, Yoshioka N, Tomiyama Y, et al. Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:223e7.

[85] Orlacchio A, Bazzocchi G, Pastorelli D, et al. Percutaneous cryoablation of small hepatocellular carcinoma with US guidance and CT monitoring: initial experience. *Cardiovasc Interv Radiol* 2008;31:587e94.

[86] Morrison PR, Silverman SG, Tuncali K, Tatli S. MRI-guided cryotherapy. *J Magn Reson Imaging* 2008;27:410e20.

[87] Weber SM, Lee Jr FT, Warner TF, et al. Hepatic cryoablation: US monitoring of extent of necrosis in normal pig liver. *Radiology* 1998;207:73e7.

[88] Mala T, Samset E, Aurdal L, et al. Magnetic resonance imaging-estimated three-dimensional temperature distribution in liver cryolesions: a study of cryolesion characteristics assumed necessary for tumor ablation. *Cryobiology* 2001;43:268e75.

[89] Seifert JK, Morris DL. World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy. *World J Surg* 1999;23:109e13 [discussion 113e104].

[90] Sheen AJ, Siriwardena AK. The end of cryotherapy for the treatment of non-resectable hepatic tumors? *Ann Surg Oncol* 2005;12:202e4.

[91] Adam R, Hagopian EJ, Linhares M, et al. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. *Arch Surg* 2002;137:1332e9 [discussion 1340].

[92] Pearson AS, Izzo F, Fleming RY, et al. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg* 1999;178:592e9.

[93] Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: treatment with high-intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolization. *Radiology* 2005;235:659e67.

[94] Quesson B, Merle M, Kohler MO, et al. A method for MRI guidance of intercostal high intensity focused ultrasound ablation in the liver. *Med Phys* 2010;37:2533e40.

[95] Chan AC, Cheung TT, Fan ST, et al. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound therapy versus radiofrequency ablation in the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2013;257:686e92.

[96] Zhang L, Zhu H, Jin C, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins. *Eur Radiol* 2009;19:437e45.

Хемоемболизация и радиоемболизация

Хемоемболизацията и радиоемболизацията са в основата на лечението на пациенти с хепатоцелуларен карцином, които не могат да получат потенциално лечебни терапии като трансплантация, резекция или перкутанна аблация. Те се различават по механизъм на действие (исхемия и повишено цитотоксично излагане на лекарството за хемоемболизацията, вътрешно облъчване за радиоемболизация) и могат да таргетираат различни пациентски популации.

Хемоемболизацията с цитотоксични натоварени с лекарство перли (DEB-TACE) е по-стандартизирана, въпреки че не задължително е по-ефективния начин за изпълнение на хемоемболизация. Циторегулацията се постига при повечето пациенти, но може да се постигне и пълна туморна аблация, която да доведе до удължена преживяемост. Доказателства от първо ниво подкрепят употребата на хемоемболизация за лечението на пациенти в ранни и средни стадии, докато доказателства от второ ниво подкрепят употребата на радиоемболизацията за лечение на пациенти в междинни до напреднали стадии. Подборът на най-добрите кандидати и за двете техники е все още в развитие, с което се занимават текущите клинични проучвания.

Въведение

Повечето пациенти с хепатоцелуларен карцином (ХЦК) се диагностицират на късни етапи, когато лечебните хирургически техники не могат да бъдат приложени[1]. Според насоките на европейската и американската асоциация за изследване на черния дроб[2,3], трябва да бъде използвана класификацията на BCLC с нейните пет туморни стадия за стадиране на тумора. Хирургията в смисъла на резекция или трансплантация и перкутанната аблация са ограничени до много ранните или ранните тумори (етапи 0 и A), докато интраартериалните и системните терапии се препоръчват за средните и напреднали тумори, съответно стадии B и C[4].

Въпреки това, до 50% от пациентите не могат да получат пре-

поръчания метод на лечение поради наличността му, технически проблеми, възраст или съпътстващи заболявания[5], а насоките са базирани на доказателства, върху които може да се стъпи от мултидисциплинарни екипи[2]. Най-честите интраартериални техники, използвани при лечението на ХЦК са трансартериалната хемоемболизация (ТАСЕ) с или без натоварени с лекарство перли(ДЕВ) и радиоемболизация (РЕ). Те се различават в механизма на действие, техника и типична пациентска популация, което води до разлики в проследяването на пациента, усложнения и резултати. Те са широко приемани за лечение на подходящо селектирани пациенти.

Хемоемболизация

Конвенционални процедури

ТАСЕ се състои от различни процедури, които целят да повишат излагането на туморните клетки на цитотоксични агенти и да индуцират исхемична некроза. При конвенционалната ТАСЕ, това е съпътствано от секвенционална интра-артериална инжекция на химиотерапевтични агенти, смесени с Lipiodol и емболизиращи частици. Широкия набор от налични лекарствени носители, цитотоксични агенти и емболизиращи частици води до множество вариации в световен мащаб. Смята се, че емулгирането при Lipiodol увеличава вътретуморната ретенция на цитотоксични агенти, въпреки, че всички използвани медикаменти (doxorubicin, mitomycin C, doxorubicin и cisplatin) са силно хидрофилни. Това е следвано от емболизация на таргетните съдове с gelfoam, който е силно хетерогенен на размер или от наскоро калибрирания поливинил алкохол или желатинови частици акрилен кополимер. Употребата на калибрирани частици нараства в световен мащаб, тъй като те могат да бъдат подбирани по размер съобразно таргетният съд[6].

Мястото, където се поставя върха на катетъра и степента постигане на стаза на кръвния поток определят обема на не-туморния черен дроб, който е засегнат и степента на деартеризация и следователно оказват влияние на крайния резултат. Препоръчват

се суперселективна катетъризация и пълна стаза, за да се постигне максимална полза. Пълн отговор се наблюдава рядко след една сесия на конвенционална TACE и могат да бъдат планирани повторни сесии на предварително планирани интервали въз основа на получените отговор.

Този подход „при поискване“ при повторните TACE се препоръчва в наши дни поради благоприятния профил на безопасност[7]. Следователно, пациентите се оценяват на всеки 6 – 8 седмици и допълнителни TACE сесии се изпълняват само ако контрастно-усилените зони, които разкриват туморна активност се наблюдават в cross-sectional образи.

Конвенционалната TACE е в голяма степен безопасна процедура, често последвана от странични ефекти, които рядко са тежки. Най-честото (40% от пациентите) е постемболизационният синдром, който се състои от леко и преходно гадене, коремна болка и фебрилитет. Често се среща временно понижаване на чернодробната функция, но остра чернодробна декомпенсация (асцит, енцефалопатия или жълтеница) се съобщава само при 0.1 – 3.0 %[8,9] от процедурите. Жлъчни и гастроинтестинални усложнения се съобщават, съответно, при 2 – 10%[10] и 1 – 5 %[11] от от пациентите.

Сред другите усложнения са чернодробен абсцес при пациенти със съдово увреждане от многократна интраартериална химиотерапия[13] и туморна руптура[12]. Нивата на смъртност варират широко между 0.003% до 10% в различните серии, но когато са подбрани подходящите пациенти и процедури, конвенционалната TACE е високо безопасна техника.

Доказателствата, които подкрепят употребата на конвенционална TACE за нерезектабилни ХЦК са две рандомизирани контролирани проучвания при пациенти със запазена чернодробна функция[16,17]. Три мета-анализа впоследствие потвърдиха, че конвенционалната TACE подобрява нивата на преживяемост на нерезектабилните ХЦК пациенти. Според западните насоки, TACE е индикирана при пациенти с ХЦК в междинен стадий, т.е. такива с мултипен ХЦК, сравнително запазена чернодробна функция липса на онкологично-свързани симптоми и без доказателства за васкуларна инвазия или екстрахепатално разпространение[3].

Въпреки това, около половината от пациентите, подбрани в тези два позитивни изпитвания, са били вероятни пациенти в ранен етап, при който аблацията е считана за неподходяща. В действителност, обхватът на пациенти, третирани с TACE в клиничната практика силно надвишава границите на интермедиерния стадий и съобщаваната преживяемост от 8 до 26% на петата година[15,20-24].

Сред 4966 японски пациенти без васкуларна инвазия, екстрахепатални метастази или предишно лечение, които са получили супраселективна конвенционална TACE, средното ниво на преживяемост е 3.3 години. Въпреки това, когато средната преживяемост се докладва съобразно стадий на тумора, тя варира от 16 до 45 месеца в ранен стадий, от 15.5 до 18.2 в междинен стадий и от 6.8 до 13.6 в напреднал стадий.

Чернодробният функционален резерв е ключов за оптималния подбор на кандидатите. Конвенционалната TACE трябва да бъде контраиндицирана при пациенти с декомпенсирана цироза. Скорошен консенсус от панел експерти препоръчва серия на абсолютни и относителни противопоказания за TACE[7], сред които коморбидност, чернодробна енцефалопатия, лош общ статус, намален или липсващ портален венозен поток, билиарна обструкция и големи/масивни тумори.

TACE е също контраиндицирана при пациенти с клонова или главна портовенозна тромбоза (PVT), тъй като оклузия на артериален кръвен поток може да индуцира чернодробна недостатъчност. Въпреки че суперселективна TACE може и да не вреди на селектирани пациенти със сегментна PVT[11,26], клиничната полза не е специфично демонстрирана в тази популация.

Туморният отговор след конвенционална DEB-TACE трябва да бъде оценен като се използват критериите на EASL[27] или модифицираните RECIST[28] критерии, които трябва да вземат предвид туморното свиване, както и туморната некроза. Пациенти, които не показват туморен отговор скоро след като TACE е извършена имат значително по-лоша прогноза[29-31]. Ако не се постигне пълна туморна некроза след първата сесия с TACE, е оправдан втори опит, тъй като захранващите артерии може да са били пропуснати[32].

Въпреки това, пациенти, които не отговарят на две последо-

вателни сесии с TACE трябва да бъдат преценени за алтернативни терапии, включително RE или системния агент Sorafenib[7]. Алгоритмите за вземане на решение, базирани на резултати, които вземат предвид промени в чернодробната функция нива на трансaminaза и туморен отговор[33], трябва да бъдат валидирани проспективно преди да могат да бъдат препоръчани за клинична употреба.

Концепцията за DEB-TACE е да зареди емболизиращи частици с различни видове химиотерапевтични агенти и да ги достави интраартериално по начин, подобен на този на конвенционалната TACE. Веднъж инжектирани близо до тумора и наред с нейния исхемичен ефект, бавното и контролирано освобождаване на медикамента в туморната среда може да засили анти-туморното действие. Две частици, са налични на пазара - (Biocompatibles, UK) и HeparSphere Я (BioSphere Medical, Inc.. USA), които могат да бъдат натоварени с доксорубицин за лечението на ХЦК.

DEB-TACE, като цяло, също се понася добре и не е изненадващо, че спектъра на нежеланите ефекти е подобен на конвенционалната TACE. Основните усложнения, сред които чернодробен абсцес и чернодробна недостатъчност се появяват при 4 – 10%[34-38] от пациентите. Необратима чернодробна недостатъчност и смърт, свързана с лечението се докладват при 1.6 и 0.96% от пациентите в проспективните клинични проучвания[37-38]. Този метод има по-благоприятен фармакокинетичен профил, отколкото конвенционалната TACE[38], което води до по-малко системни нежелани реакции поради намаленото системно излагане на доксорубицин.

Интересно е, че пациенти с по-напреднало заболяване понасят DEB-TACE по-добре, отколкото конвенционалната TACE, въпреки че тази информация трябва да бъде интерпретирана предпазливо, тъй като пациентите с лоша чернодробна функция са изложени на висок риск от усложнения, независимо от използвания метод на TACE.

Пациентският профил е подобен за конвенционалната DEB-TACE, но частичната полза по отношение на преживяемост не е показана за DEB-TACE. В едно голямо рандомизирано проучване основните крайни точки (превъзходство на DEB-TACE за постигане на обективен туморен отговор на шестия месец и по-малко сериозни нежелани

ефекти, свързани с лечението през първите 30 дни) не бяха постигнати[39].

Въпреки това, нивото на отговор е леко повишено (52% спрямо 44%) и времето за прогресия е малко по-дълго (7.1 спрямо 6.4 месеца) при използване на DEB-TACE, в сравнение с конвенционална TACE. В едно проспективно рандомизирано сравнение между DEB-TACE и TACE, нивото на обективен отговор на деветия месец, съгласно критериите на EASL, е по-високо в групата на DEB-TACE (55% спрямо 44%), но преживяемостта на дванадесетия месец е подобна (85.3 спрямо 86%)[40].

Въпреки тази липса на сравнителна ефективност, DEB-TACE предоставя начин за изпълнение на TACE по един по-стандартизиран начин и това показва, че когато са подбрани оптималните пациенти, ползотворния ефект от TACE могат действително да предизвикат този на перкутанната аблация. Скорошни доклади от два центъра с голям опит за около 300 пациента в ранен и междинен стадий показват нива на 3- и 5-годишна преживяемост от съответно 62-66% и 22-38%[37,41].

Радиоемболизация

Процедурите, при които се използват интра-артериално инжектирани радиоактивни микросфери за селективно вътрешно облъчване (СВОЛ) се наричат също радиоемболизация (РЕ). Най-важната разлика между РЕ и TACE е механизма на действие, а именно – облъчване срещу исхемия/химиотерапия.

При РЕ, радиоактивни изотопи, носени от микрочастици[42] се вкарват в туморната васкулатура. Yttrium-90 (90Y) е най-често използвания изотоп. Като чист излъчвател на бета лъчи, той има късо проникване на тъканта (2.5мм).

На пазара са налични два типа микросфери - (Sirtex Medical Limited, Australia), направени от смола и TheraSphere@(Biocompatibles, UK), направени от стъкло. За разлика от по-големите от 100 микрона частици, използвани в TACE, обтурират хранващите тумора съдове, много по-малките частици (25 – 35 микрона) се използват при РЕ, за да се достигне туморната микроваскулатура. След имплантира-

нето, нискодозова брахитерапия се прилага върху тумора по време на процеса на радиоактивен разпад (периодът на полуразпад на ^{90}Y е 64.2ч.)

Поради липсата на макроемболичен ефект[43] и необходимостта от изолация за защита от радиация, РЕ може да бъде извършена дори и като амбулаторна процедура. Въпреки това, поради малкия размер на частиците, които им позволява да заобиколят туморния филтър ако има големи артериовенозни връзки и високата чувствителност на гастроинтестиналния тракт, трябва да се направи симулация на действителното лечение 1 – 2 седмици преди РЕ. Пациентите могат да бъдат преценявани за РЕ само ако степента на артеровенозно шънтиране към белия дроб е ограничена (обикновено по-малко от 20%) и няма възможност микросферите да достигнат гастроинтестиналния тракт.

Освен това, въз основа на липсата на значителен исхемичен ефект, сегментни, лобарни и дори третираня на цял черен дроб могат да бъдат извършвани безопасно[44]. И накрая, за разлика от предварително планираните по график или повторните процедури (фиксиранни или при поискване) на ТАСЕ, пациентите обикновено получават една РЕ процедура.

РЕ се понася добре, въпреки че може да се появи лека умора при пациенти с напреднал ХЦК[44]. Сред редките, но потенциално тежки увреждания в резултат на облъчването на не-туморните тъкани са пневмония[45], холецистит[46], гастроинтестинални язви[46] и чернодробно увреждане. Чернодробната токсичност е най-предизвикателния нежелан ефект.

Съобщават се различни случаи на чернодробна декомпенсация, сред които асцит (0 – 18%) или енцефалопатия (0 – 4%)[46,48-52]. Предизвиканото от радиоемболизация чернодробно заболяване (ПРЧЗ) е отличителна форма на чернодробна декомпенсация, която води до поява жълтеница и асцит, които се появяват 4 – 8 седмици след РЕ. Появата на ПРЧЗ при пациенти с цироза е 9.3% в най-голямата съобщавана серия[53]. За да бъде избегнато ПРЧЗ, пациентите трябва да бъдат преценявани за РЕ само при наличието на запазена чернодробна функция, а именно – при липса на скорошна история на асцит или чернодробна енцефалопатия и общо ниво на билирубин <2

mg/dL 1541. Нивото на доставеното облъчване на не-туморния чернодробен паренхим трябва да бъде ограничено съгласно различните алгоритми[53,55].

Туморното свиване се наблюдава почти винаги след PE, въпреки че може да отнеме месеци, за да се появи, със средно време на отговор от шест месеца[57]. По смесените критерии на отговор (размер и некроза), нивата на туморен отговор варират между 40 и 90% с нива на контрол на заболяването в таргетираните лезии от 80 – 100%. Времето за отговор, като се вземе предвид съдовото усилване, се появява по-рано – около 2 месеца от времето на PE[57].

Както при TACE, туморните респондери имат значително удължена обща преживяемост[58]. Все още не са публикувани рандомизирани контролирани проучвания, които да сравняват PE с други терапии, но може да бъдат събрани доказателства от големи, добре характеризирани кохортни серии[44,57,59].

В общи линии, в ретроспективни анализи на самостоятелни институции се докладва еквивалентна преживяемост след TACE и PE. В най-голямото сравнително проучване, всички видове нежелани ефекти, нива на отговор и време за прогресия са били по-добри при PE, отколкото при конвенционалната TACE, но нивата на обща преживяемост не са били различни[60]. Качеството на живот се съобщава като по-добро след PE, в сравнение с TACE, основно поради липсата на пост-емболизационен синдром[61], въпреки че това наблюдение се поставя под съмнение от скорошни, все още непубликувани резултати от нашата група.

За пациентите, които са добри кандидати за TACE (тези, с малко чернодробни нодули, които могат да се третират супраселективно), PE е малко вероятно да подобри дългосрочните резултати като обща преживяемост и потенциални преимущества като по-малко интензивно проследяване или по-добра поносимост, което не би оправдало големи по мащаб сравнителни изпитвания. Въпреки това, други потенциални индикации, които все още считат за обект на изследване,[62] се целят в тази подгрупа от пациенти.

Първата е пълна аблация за нодули, които не са кандидат за перкутанна аблация. Много висока доза на облъчване може да бъде доставена чрез суперселективна PE[63] с постигане на пълна некроза при

90% от туморите <3см и 33% от туморите >5см[64].

Втората е мостова терапия в опит да се избегне отпадане от листата на чакащи за чернодробна трансплантация тъй като се докладва много дълго средно време за прогресия от 25.1 месеца (95% - 18 – 27 месеца) след PE[60].

Третата е използването на PE като downstaging терапия. Туморното свиване последващо PE може да даде възможността големи тумори да достигнат размерът, при който аблацията е по ефективна (<3 см) и може да спомогне пациенти, извън критериите от Милано, да достигнат тази крайна точка. Освен това, чрез устойчиво освобождаване на про-регенеративни фактори[67], лобарна PE може да индуцира колатерална лобарна хипертрофия, която спомага за резектабилност[68]. От 35 пациента на етап UNOS T3, лекувани с PE, 66% са били приведени до стадий T2, където биха могли да бъдат индицирани резекция, РФА или трансплантация[69]. В сравнение с TACE, привеждането от UNOS T3 до T2 стадий е постигнато по-често с PE (58% спрямо 31 Z), а общата преживяемост е в полза на PE[70].

В по-скорошни серии, при които 29% от 21 пациенти в стадий UNOS T3 на по-късен етап преминават през резекция или трансплантация, тригодишната преживяемост е 75%[71]. Тези три потенциални индикатора покриват области на терапевтична несигурност, тъй като липсва силно научно доказателство, което да подкрепя конвенционално използваната TACE.

Повечето от пациентите, понастоящем третирани с PE, са лоши кандидати за TACE поради голям туморен товар, наличие на васкуларна инвазия или липса на отговор на предишни TACE или DEB-TACE. Другата терапевтична алтернатива за тези пациенти е системния агент Sorafenib въз основа на рандомизирано контролирано изпитание, което доказва, че Sorafenib удължава преживяемостта на пациенти с ХЦК[72].

Важна маргинална полза за преживяемост може да бъде очаквана при тези пациенти с напреднал ХЦК, при които е постигнат обективен туморен отговор, тъй като съобщаваното ниво на 3-годишна преживяемост е 25%[59]. Въз основа на тези резултати и по-добрата поносимост на PE в сравнение със Sorafenib, гореописаните индикации са приети за стандарт в много рефериращи центрове. Един нов экс-

пертен консенсус показва, че РЕ може да бъде терапия от първа линия за подгрупа на пациенти в междинен стадий, които имат добре запазена чернодробна функция (Child A) и висок туморен товар (beyond the up-to-7 rule)[78].

Обобщение

Интраартериалните терапии TACE и RE са основни методи за лечението на пациенти с ХЦК, които не могат да получат такова в други случаи. Добрите туморни отговори обикновено се наблюдават, когато намален брой не много големи тумори се емболизират по селективен начин (в най-добрия случай чрез отдалечен захранващ съд). Въз основа на 3 мета-анализа, конвенционалната TACE е стандарт за лечение на пациенти с ХЦК в междинен стадий.

Напоследък DEB-TACE се превърна по-стандартизиран начин за изпълнение на TACE със сходни резултати и по-малко системни ефекти. РЕ е форма на брахитерапия за чернодробни тумори, при които източника на радиация трябва да постъпи в туморната васкуларна мрежа. За разлика от конвенционалната TACE, доказателствата, подкрепящи употребата на РЕ за лечение на пациенти с ХЦК идва от последователни серии с големи кохорти, които включват пациенти с по-напреднал ХЦК, неподходящи за други локорегионални терапии или неотговорили на TACE.

TACE и РЕ не трябва да се смятат за конкуриращи се терапии, а по-скоро за допълващи се инструменти. За тези пациент с малки до средни по размер тумори, които могат да бъдат третирани поотделно, TACE може да бъде предоставена в повечето центрове. РЕ може да бъде алтернатива на повторни TACE за пациенти, които не отговарят на първоначалната TACE и първа опция за тези, които са лоши кандидати за TACE, основно с ПВТ, но все още имат добра чернодробна функция. Комбинацията от TACE и РЕ със системни агенти е обект на проучване в големи рандомизирани проучвания. С тези и други проучвания, клиничните индикации и специфичните пациенти, идеално подходящи за тези палиативни интервенции, ще продължават да бъдат реферирани.

Библиография

- [1] Kim WR, Gores GJ, Benson JT, Therneau TM, Melton LJ. Mortality and hospital utilization for hepatocellular carcinoma in the United States. *YGASt* 2005 Aug;129(2):486e93.
- [2] Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *HepatoL Baltim Md* 2011;1020e2.
- [3] European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASLEORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J HepatoL* 2012 Apr;56(4):908e43.
- [4] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012 Mar 31;379(9822):1245e55.
- [5] D'Avola D, Iñarrairaegui M, Pardo F, Rotellar F, Marti P, Bilbao JI, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma in relation to treatment across BCLC stages. *Ann Surg Oncol* 2011 Jul;18(7):1964e71.
- [6] Bilbao JI, de Luis E, García de Jalón JA, de Martino A, Lozano MD, la Cuesta de AM, et al. Comparative study of four different spherical embolic particles in an animal model: a morphologic and histologic evaluation. *J Vasc Interv Radiol* 2008 Nov; 19(11):1625e38.
- [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 May;37(3):212e20.
- [8] Chung JW, Park JH, Han JK, Choi BI, Han MC, Lee HS, et al. Hepatic tumors: predisposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. *Radiology* 1996 Jan;198(1):33e40.
- [9] Pietrosi G, Miraglia R, Luca A, Vizzini GB, Fili D, Riccardo V, et al. Arterial chemoembolization/embolization and early complications after hepatocellular carcinoma treatment: a safe standardized protocol in selected patients with child class A and B cirrhosis. *J Vasc Interv Radiol* 2009 Jul;20(7):896e902.
- [10] Yu J-S, Kim KW, Jeong M-G, Lee DH, Park M-S, Yoon S-W. Predisposing factors of bile duct injury after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for hepatic malignancy. *Cardiovasc Interv Radiol* 2002 Jul;25(4):270e4.
- [11] Luo J, Guo R-P, Lai ECH, Zhang Y-J, Lau W-Y, Chen M-S, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study. *Ann Surg Oncol* 2011 Feb; 18(2):413e20.
- [12] Xia J, Ren Z, Ye S, Sharma D, Lin Z, Gan Y, et al. Study of severe and rare

complications of transarterial chemoembolization (TACE) for liver cancer. *Eur J Radiol* 2006 Sep;59(3):407e12.

[13] Belli L, Magistretti G, Puricelli GP, Damiani G, Colombo E, Cornalba GP. Arteritis following intra-arterial chemotherapy for liver tumors. *Eur Radiol* 1997;7(3):323e6.

[14] Camm a C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002 Jul 1;224(1): 47e54.

[15] Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006 Aug;131(2):461e9.

[16] Llovet JM, Real MI, Montañana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 May 18;359(9319):1734e9.

[17] Lo C. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002 May;35(5):1164e71.

[18] Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Interv Radiol* 2007 Jan;30(1):6e25.

[19] Llovet J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003 Feb;37(2):429e42.

[20] Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Kulik LM, Riaz A, Ryu RK, Baker TB, et al. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comprehensive imaging and survival analysis in a 172-patient cohort. *Radiology* 2010 May 25;255(3):955e65.

[21] O'Suilleabhain CB, Poon RTP, Yong JL, Ooi GC, Tso WK, Fan ST. Factors predictive of 5-year survival after transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2003 Mar;90(3):325e31.

[22] Poon RT, Ngan H, Lo CM, Liu CL, Fan ST, Wong J. Transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma and postresection intrahepatic recurrence. *J Surg Oncol* 2000 Feb;73(2):109e14.

[23] Katyal S, Oliver JH, Peterson MS, Chang PJ, Baron RL, Carr BI. Prognostic significance of arterial phase CT for prediction of response to transcatheter arterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *AJR e Am J Roentgenol* 2000 Dec;175(6):1665e72.

[24] Herber SCA, Otto G, Schneider J, Schuchmann M, Düber C, Pitton MB, et al. Transarterial chemoembolization in patients not eligible for liver transplantation: single-center results. *Am J Roentgenol* 2008 Apr;190(4):1035e42.

[25] Takayasu K, Arii S, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, et al. Superselective

transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol* 2012 Apr;56(4):886e92.

[26] Kim KM, Kim JH, Park IS, Ko G-Y, Yoon H-K, Sung K-B, et al. Reappraisal of repeated transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. *J Gastroenterol Hepatol* 2009 May;24(5): 806e14.

[27] Bruix J, Sherman M, Llovet J, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001 Sep;35(3):421e30.

[28] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010 Feb; 30(1):52e60.

[29] Jung ES, Kim JH, Yoon EL, Lee HJ, Lee SJ, Suh SJ, et al. Comparison of the methods for tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J Hepatol* 2013 Jun;58(6):1181e7.

[30] Prajapati HJ, Spivey JR, Hanish SI, El-Rayes BF, Kauh JS, Chen Z, et al. mRECIST and EASL responses at early time point by contrast-enhanced dynamic MRI predict survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated by doxorubicin drug-eluting beads transarterial chemoembolization (DEB TACE). *Ann Oncol* 2013 Apr;24(4): 965e73.

[31] Kim BK, Kim KA, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Han K-H, et al. Prospective comparison of prognostic values of modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours with European Association for the Study of the Liver criteria in hepatocellular carcinoma following chemoembolisation. *Eur J Cancer* 2013 Mar;49(4):826e34.

[32] Park J-W, Amarapurkar D, Chao Y, Chen P-J, Geschwind J-FH, Goh KL, et al. Consensus recommendations and review by an International Expert Panel on Interventions in Hepatocellular Carcinoma (EPOIHCC). 2013 327e37.

[33] Sieghart W, Hucke F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013 Jun;57(6):2261e73.

[34] Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, Kauh JS, Khanna V, Kim HS. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Surg Oncol* 2010 May 1;101(6):476e80.

[35] Malagari K, Pomoni M, Spyridopoulos TN, Moschouris H, Kelekis A, Dourakis S, et al. Safety profile of sequential transcatheter chemoembolization with DC Bead™: results of 237 hepatocellular carcinoma (HCC) patients. *Cardiovasc Interv Radiol* 2011 Aug;34(4):774e85.

[36] Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, Malagari K, Watkinson A, Pilleul F, et al. Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with drug-eluting beads: results from the PRECISION V randomized trial. *Am J Roentgenol* 2011 Oct;197(4):W562e70.

[37] Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Bouma E, Koskinas J, Stefanidou A, et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Interv Radiol* 2012 Oct;35(5):1119e28.

[38] Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007 Mar;46(3):474e81. *[39] Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Interv Radiol* 2010 Feb;33(1):41e52.

[40] Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, Pomoni A, Dourakis S, Spyridopoulos T, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Interv Radiol* 2010 Jun;33(3):541e51.

[41] Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol* 2012 Jun;56(6):1330e5.

[42] Coldwell D, Sangro B, Wasan H, Salem R, Kennedy A. General selection criteria of patients for radioembolization of liver tumors: an international working group report. *Am J Clin Oncol* 2011 Jun;34(3):337e41.

[43] Sato K, Lewandowski RJ, Bui JT, Omary R, Hunter RD, Kulik L, et al. Treatment of unresectable primary and metastatic liver cancer with Yttrium-90 microspheres (TheraSphere®): assessment of hepatic arterial embolization. *Cardiovasc Interv Radiol* 2006 Apr 29;29(4):522e9.

[44] Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology* 2011 Jun 30;54(3):868e78.

[45] Leung TW, Lau WY, Ho SK, Ward SC, Chow JH, Chan MS, et al. Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial 90yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Nov 1;33(4):919e24.

[46] Carr BI. Hepatic arterial 90Yttrium glass microspheres (TheraSphere) for unresectable hepatocellular carcinoma: interim safety and survival data on 65 patients. *Liver Transpl* 2004;10(S2):S107e10.

[47] Carretero C, Munoz-Navas M, Betes M, Angos R, Subtil JC, Fernandez-Urien I, et al. Gastrointestinal injury after radioembolization of hepatic tumors. *Am J Gastroenterol* 2007 Jun;102(6):1216e20.

[48] Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Müller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology* 2010 Oct 29;52(5):

1741e9.

[49] Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008 Jan 2;47(1):71e81.

[50] Geschwind J-FH, Salem R, Carr BI, Soulen MC, Thurston KG, Goin KA, et al. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004 Nov;127(5):S194e205.

[51] Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B, Gordon SC, Gates VL, Barakat O, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (TheraSphere): safety, tumor response, and survival. *J Vasc Interv Radiol* 2005 Dec;16(12):1627e39.

[52] Woodall CE, Scoggins CR, Ellis SF, Tatum CM, Hahl MJ, Ravindra KV, et al. Is selective internal radioembolization safe and effective for patients with inoperable hepatocellular carcinoma and venous thrombosis? *ACS e Am Coll Surg* 2009 Mar 1; 208(3):375e82.

[53] Gil-Alzugaray B, Chopitea A, I-narrairaegui M, Bilbao JI, Rodriguez-Fraile M, Rodriguez J, et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology* 2013 Mar;57(3):1078e87.

[54] Sangro B, I-narrairaegui M, Bilbao JI. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol Eur Assoc Study Liver* 2012 Feb 1;56(2):464e73.

[55] Lau W-Y, Kennedy AS, Kim YH, Lai HK, Lee R-C, Leung TWT, et al. Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Jan 1;82(1):401e7.

[56] Sangro B, Bilbao JI, Boan J, Martinez-Cuesta A, Benito A, Rodriguez J, et al. Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Nov;66(3):792e800.

[57] Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010 Jan 1;138(1):52e64. Elsevier Inc.

[58] Memon K, Kulik L, Lewandowski RJ, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radiographic response to locoregional therapy in hepatocellular carcinoma predicts patient survival times. *Gastroenterology* 2011 Aug;141(2):526e35. 535.e1e2.

*[59] Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology* 2013 May;57(5):1826e37.

[60] Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011 Feb;140(2):497e507. e2.

[61] Salem R, Gilbertsen M, Butt Z, Memon K, Vouche M, Hickey R, et al. In-

creased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 Oct;11(10):1358e65. e1.

[62] Salem R, Mazzaferro V, Sangro B. Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: biological lessons, current challenges, and clinical perspectives. *Hepatology* 2013 Dec;58(6):2188e97.

[63] Riaz A, Gates VL, Atassi B, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. Radiation segmentectomy: a novel approach to increase safety and efficacy of radioembolization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Jan 1;79(1):163e71. Elsevier Ltd.

[64] Riaz A, Kulik L, Lewandowski RJ, Ryu RK, Giakoumis Spear G, Mulcahy MF, et al. Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres. *Hepatology* 2008 Nov 19;49(4):1185e93.

[65] Riaz A, Lewandowski RJ, Kulik L, Ryu RK, Mulcahy MF, Baker T, et al. Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with chemoembolization. *Cardiovasc Interv Radiol* 2010 Dec;33(6):1143e52.

[66] Golfieri R, Cappelli A, Cucchetti A, Piscaglia F, Carpenzano M, Peri E, et al. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 2011 May;53(5):1580e9.

[67] Fernandez-Ros N, I-narrairaegui M, Paramo JA, Berasain C, Avila MA, Chopitea A, et al. Radioembolization of hepatocellular carcinoma activates liver regeneration, induces inflammation and endothelial stress and activates coagulation. *Liver Int* 2014 May 16.

[68] Gaba RC, Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Ibrahim SM, Mulcahy MF, et al. Radiation lobectomy: preliminary findings of hepatic volumetric response to lobar Yttrium-90 radioembolization. *Ann Surg Oncol* 2009 Apr 9;16(6):1587e96.

[69] Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L, Souman T, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Yttrium-90 microspheres (Thera-Sphere®) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol* 2006;94(7):572e86.

[70] Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant* 2009 Aug;9(8):1920e8.

[71] I-narrairaegui M, Pardo F, Bilbao JI, Rotellar F, Benito A, D'Avola D, et al. Response to radioembolization with yttrium-90 resin microspheres may allow surgical treatment with curative intent and prolonged survival in previously unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2012 Mar 20;1e8. Elsevier Ltd.

[72] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008 Jul 24;359(4):378e90.

- [73] Bilbao JI, Martino A, Luis E, Díaz-Dorronsoro L, Alonso-Burgos A, Martínez de la Cuesta A, et al. Biocompatibility, inflammatory response, and recanalization characteristics of nonradioactive resin microspheres: histological findings. *Cardiovasc Interv Radiol* 2009 May 16;32(4):727e36.
- [74] Memon K, Kulik L, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Benson AI B, Ganger D, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: impact of liver function on systemic treatment options at disease progression J Hepatol Eur Assoc Study Liver 2012 Sep 18:1e29.
- [75] Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009 Jan 1;10(1):25e34. Elsevier Ltd.
- [76] Iñarrairaegui M, Thurston KG, Bilbao JI, D'Avola D, Rodríguez M, Arbizu J, et al. Radioembolization with use of yttrium-90 resin microspheres in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2010 Aug; 21(8):1205e12.
- [77] Bruix J, Raoul J-L, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol* 2012 Oct;57(4):821e9.
- [78] Bolondi L, Burroughs A, Dufour J-F, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate(BCLC B) hepatocellular carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2012 Nov;32(4):348e59.
- [79] Shim JH, Park J-W, Kim JH, An M, Kong S-Y, Nam B-H, et al. Association between increment of serum VEGF level and prognosis after transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients. *Cancer Sci* 2008 Oct;99(10):2037e44.
- [80] Sergio A, Cristofori C, Cardin R, Pivetta G, Ragazzi R, Baldan A, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness. *Am J Gastroenterol* 2008 Apr;103(4):914e21.
- [81] Strebel BM, Dufour J-F. Combined approach to hepatocellular carcinoma: a new treatment concept for nonresectable disease. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008 Nov;8(11):1743e9.
- [82] Kudo M, Imanaka K, Chida N, Nakachi K, Tak WY, Takayama T, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2011 Sep; 47(14):2117e27.

Локорегионални терапии при метастатична чернодробна болест.

Обща част

Метастатичната чернодробна болест е основна причина за свързани с рака заболяемост и смъртност. Хирургичната резекция е смятана за единственото успешно лечение, въпреки това само малка част от пациентите са кандидати за него. Пациентите, които са нерезектабилни се лекуват със системни агенти и/или локорегионални терапии. Сред последните са термична аблация и базирани на катетър трансартериални интервенции. Термичната аблация е запазена за тези пациенти, които са с ограничен туморен обем. Тя се използва за да се намали степенята на заболяването /downstaging/, за да се направи възможна лечебна хирургична резекция, в допълнение към хирургична намеса или при определени пациенти, където е потенциално лечение. Трансартериалните терапии са показани при тези с по-дифузно заболяване. Целите на лечението са да облекчи симптомите и да бъде удължена преживяемостта.

Чернодробните метастази са с 18 до 40 пъти по-голяма честота отколкото първичните чернодробни тумори (1). Честотата и вида на заболяването зависят от източника на първичния тумор, хистологичният вид, продължителността на заболяването, както и от възраст и пол. Приблизително половината от всички чернодробни метастази са с източник храносмилателния тракт. Повече от 75% от пациентите с билобарно заболяване са с единична лезия, идентифицирана в 10% (2). Докато около една трета от пациентите с колоректални метастази са ограничени в черния дроб (3), мнозинството от случаите са представени със синхронни екстрахепатални метастази.

Локорегионалните терапии, сред които трансартериална ендоваскуларна терапия и перкутанна аблация не са включени в терапевтичните алгоритми за повечето видове метастатичен рак. За разлика от хепатоцелуларния карцином, за чието лечение лечебните стратегии са свързани с клиничните стадиращи системи, например, класификацията на BCLC (4) приложимостта и момента за локоре-

гионална терапия за метастатична чернодробна болест не е добре дефинирана и варира.

В случаи на рак, където хирургичната резекция на чернодробни метастази предоставя най-добрия шанс за дългосрочна преживяемост, заболяването може да бъде категоризирано като резектабилно, потенциално резектабилно, нерезектабилно с намерение за активно лечение или нерезектабилно със започване на палиативни грижи. За резектабилните или потенциално резектабилните метастази, локорегионалните терапии (туморна аблация или базирани на катетър терапии) могат да бъдат индицирани за downstaging на заболяването за последваща хирургична резекция или да бъдат използвани като спомагателни на хирургията. В голямата част от случаите, локорегионалните терапии се използват самостоятелно или в комбинация със систематична химиотерапия, за да се подобрят палиативните резултати.

Локорегионална терапия

Целта на Термичната аблация е да третира тумора и граничната тъкан около него. Тя е локално лечение. Общо взето, аблационната терапия постига най-добри резултати, когато се прилага върху заболяване в малък обем. Тя може да се счита за алтернатива на хирургията и, в някои случаи, се смята за интервенция с потенциал за излекуване. От друга страна, процедурите, базирани на катетърна емболизация обикновено се прилагат върху един или повече сегменти на черния дроб и, следователно, се смятат за най-добрите регионални лечения.

Те обикновено са показани когато има налице по-дифузно заболяване. Целите на лечението са да се забави туморната прогресия и да се удължи преживяемостта. Локалните и регионалните терапии също могат да се считат за допълващи се една друга, а чрез комбинацията между тях е възможно да се подобри контролът на тумора локално като по същото време се намали токсичността/страничните ефекти на всяко индивидуално лечение.

Интервенционният радиолог/гастроентеролог трябва да познава наличните технологии и да разбира положителните и отрицателните страни на всяка.

Термична аблация

Радиофреквентната и микровълновата са двата най-чести топлинни метода, които се използват върху черния дроб. Радиофреквентната аблация (RFA) е методът на аблация с най-голям брой публикации в литературата и, следователно, се смята за референтна аблационна техника. Тъй като интервенционалните радиолози/гастроентеролози са много опитни в употребата на RFA, има няколко добре описани ограничения, свързани с тази технология.

Активното производство на топлина е ограничено при температури по-високи от 100° C поради дисекцията на тъкани и обгаряне на върха на апликатора, като по-този начин се увеличава импеданса и *cutting off the current*. Термичната проводимост към заобикалящите тъкани е пасивен процес, който е силно зависим от локалната тъканна микросреда.

Охлаждащия (Heatsink) феномен включва разсейването на топлина встрани от аблационната зона чрез съдове по-големи от 3.мм, като по този начин ограничава ефективността на RFA в непосредствената близост. Микровълновата аблация (MWA) предлага няколко преимущества пред RFA по отношение на това, че произвеждането на топлина е почти изцяло активен процес, проводимостта на топлината е независимо от свойствата на тъканите и процесът е независим от охлаждащия ефект на големите прилежащи кръвоносни съдове.

In vivo, има доказателства, че с MWA могат да бъдат постигнати по-бързи, по-големи и по-плътни аблации върху по-голям брой тъкани, отколкото с RFA. Докато данните за резултатите по отношение приложението на MWA върху метастатичното чернодробно заболяване са много ограничени, MWA се превърна в предпочитания инструмент за третиране на първични и метастатични тумори в много центрове в САЩ.

Катетърни терапии

Интраартериалните терапии включват вкарването на токсични агенти в капилярното легло на тумора чрез чернодробната артерия. Увреждането върху неканцерозния черен дроб е ограничено поради факта, че нормалните хепатоцити основно се снабдяват чрез

порталната венозна система. Конвенционалната трансартериална хемоемболизация (сTACE) се състои от един или повече химиотерапевтични агенти, смесени с Ethiodol.

Това е последвано от емболизация Gelfoam или частици. Има значителна вариабилност в лекарствените режими и тупа и размера на емболичния материал, използван с сTACE. Drug-eluting beads (DEB) са химиотерапевтично-заредени микросфери, които се доставят трансартериално.

Тази техника гарантира бавно и продължително освобождаване на медикамента в тумора, като се удължава исхемичния ефект. Въпреки че DEB-TACE се е показал като сигурен и ефективен както за първичен, така и за вторичен чернодробен рак, ползата за преживяемостта пред сTACE не е доказана (6). Радиоемболизацията се състои в инжектиране на частици, заредени с радиоизотоп чрез трансартериален подход. Yttrium-90 е изотопът, който се използва, за да се третира първичен и вторичен чернодробен рак и е в две форми – стъклени микросфери с диаметър от 20 to 30 μm . Радиоемболизацията може да бъде изпълнена безопасно в амбулаторни условия и показва ползи при широк спектър чернодробни метастази.

Колоректалният рак е третото най-често срещано злокачествено заболяване в световен мащаб(7). 50% от пациентите развиват чернодробни метастази по време на тяхното заболяване. Наличието на чернодробни метастази има значими прогностични последици. В случаите с изолирани чернодробни метастази, пълната хирургична резекция е златният стандарт, който предлага и най-добрия шанс за дългосрочна преживяемост с нива на 5-годишна обща преживяемост, които достигат 50% (8,9). За съжаление, мнозинството от пациентите с чернодробни метастази не са кандидати за резекция при диагностицирането.

Въпреки че 5-годишната преживяемост остава близо до нула при нелечимите случаи, скорошен напредък в системната химиотерапия и биологични агенти повишават средната преживяемост (20-22 месеца) в тази пациентска популация (10-17). Има нарастващо търсене за минимално инвазивни, нехирургични локорегионални терапии, които могат да бъдат използвани самостоятелно или със системни агенти, за да се контролира заболяването и да се удължи заболяемостта,

както в същото време се запази качеството на живот.

Топлинна аблация на метастатичен колоректален рак

Термичната аблация е потенциално лечебна терапия при пациенти с малък брой и размер на тумора, при които може да бъде постигната адекватна аблационна граница (>1 cm). Има множество предимства на Термичната аблация в сравнение с хирургията – минимално инвазивна, процедурите могат да са амбулаторни, увреждането на околната здрава тъкан е намалено, не лимитира бъдещите терапии, смъртността е рядка и от няколко опитни центъра се докладват нива на големи усложнения под 2.5% (18-21). Докато нивата на смъртност след чернодробна резекция са по-ниски от 5% при опитните центрове, основната смъртност се докладва при приблизително 25 до 30% и може да бъде до 40% при пациентите над 70 год.

Термичната аблация е считана за опция за алтернативно локално лечение пред хирургичната аблационна резекция при пациенти, които не отговарят на критериите за хирургия, въпреки това много пациенти, които не са подходящи за хирургична резекция също не са идеалният кандидат за аблационна терапия. Един преглед на литературата ще покаже, че пациентите, които са преминали през аблация често имат по-голям брой и размер на туморите, централно локализирани тумори, екстрахепатално заболяване, агресивна туморна биология, лош функционален статус и/или значителни съпътстващи заболявания.

Тези трудности при подбора, в комбинация липсата на проспективни рандомизирани изпитвания, които да сравнят тези „потенциално“ лечебни терапии, правят трудно извеждането на смислено заключение по отношение на истинските ползи и ограничения на Термичната аблация.

Докладваните резултати за РФА са в широк спектър – нивата на пълна аблация варират от 50 до 98% (23-26), нивата на локална прогресия варират от 5 до 39% (24-28), а нивата на тригодишната обща преживяемост варират от 37 до 53% (23,27,29-31). В един преглед от международна група аблационни експерти, осем проучвания

на аблации, проведени при пациенти с нерезектабилни чернодробни заболявания в малък обем, докладват средна 3-годишна преживяемост от датата на първата топлинна аблация на 50% (37-77%) и средна 5-годишна преживяемост от 31% (17-51%)(32).

Термичната аблация с или без системна химиотерапия трябва да бъде обсъждана при пациенти с нерезектабилен, малък по обем чернодробен тумор. Тригодишните нива на преживяемост от 37 до 77% и петгодишните нива от 17 до 51% са докладвани при тази комбинация. (32)

Данните за СТАСЕ, комбинираща химиотерапия с етиодизирано масло с или без добавка на емболни частици, са хетерогенни. Няма стандартен лечебен режим; въпреки това, в САЩ традиционно се администрира терапия с тройна комбинация с doxorubicin, cisplatin, и mitomycin, докато монотерапията с doxorubicin е по-често използвана в световен мащаб.

Безопасност на СТАСЕ: Множество проучвания съобщават, че мнозинството от пациенти със СТАСЕ имат някои елементи на постемболизационен синдром (болка, гадене, повръщане, треска, левкоцитоза, умора). Основно се съобщава процент на усложнения между 2.7 и 11%. (41-44)

Трасартериална чернодробна радиоемболизация с Yttrium-90 (Y-90) заредени микросфери

Данните за TARE се съобщават за едновременно използвани микросфери от стъкло и смола. Стъклени микросфери получават разрешение по изключение за употреба при хора от американската FDA за лечение на нерезектабилни хепатоцелуларни карциноми при пациенти с подходящо позиционирани чернодробни артериални катетри и са използвани off-label за метастатична болест в институции с одобрени протоколи на борда за вътрешен преглед.

Радиоемболизация с микросфери от смола е единствената одобрена от FDA трансартериална терапия за метастатичен чернодробен колоректален карцином.

Колоректалният карцином показва добри резултати от провеждана системна и биологична химиотерапия, но в даден момент метастазите стават рефрактерни на тези агенти. При тези пациенти,

преживяемостта се редуцира до 4-5 месеца (5,9). През последното десетилетие, в много проучвания се съобщава преживяемост от 7-9 – 11-9 месеца след приложение на TARE при рефрактерни на системна химио- и биологична терапия.

В голям брой проучвания, приложението на TARE се счита за сигурен и с малко на брой странични ефекти. Най-често такива ефекти са: абдоминален дискомфорт, обща отпадналост, треска и повръщане (59), неутропения и тромбоцитопения. В 3.7% се съобщават гастроинтестинални улцерации (59). Радиоемболизационно индуцирано чернодробно увреждане се отбелязва в 0.8%, а чернодробна недостатъчност – в 1.2% (5-7, 5-9).

Библиография

1. Namasivayam S, Martin DR, Saini S. Imaging of liver metastases: MRI. *Cancer Imaging* 2007;7:2–9
2. Robinson PJ. Imaging liver metastases: current limitations and future prospects. *Br J Radiol* 2000;73(867):234–241
3. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55(01):10–30
4. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379(9822):1245–1255
5. Brace CL. Microwave tissue ablation: biophysics, technology, and applications. *Crit Rev Biomed Eng* 2010;38(01):65–78
6. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al; PRECISION V Investigators. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33(01):41–52
7. Steward BW, Kleihues P, eds. *Colorectal Cancer*. World Cancer Report. IACR Press; 2003:198–202
8. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi ME, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235(06):759–766
9. Kornprat P, Jarnagin WR, Gonen M, et al. Outcome after hepatectomy for multiple (four or more) colorectal metastases in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2007;14(03): 1151–1160
10. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355(9209):1041–1047
11. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(16): 2938–2947
12. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al; Irinotecan Study Group. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343(13):905–914
13. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/ leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(01):60–65
14. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22(02):229–237

15. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335–2342
16. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3347–3353
17. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2013–2019
18. Hamada A, Yamakado K, Nakatsuka A, et al. Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases: prognostic factors in non-surgical candidates. *Jpn J Radiol* 2012;30(07):567–574
19. Jakobs TF, Hoffmann RT, Trumm C, Reiser MF, Helmberger TK. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: mid-term results in 68 patients. *Anti-cancer Res* 2006;26(1B): 671–680
20. Solbiati L, Ahmed M, Cova L, Ierace T, Brioschi M, Goldberg SN. Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up. *Radiology* 2012;265(03):958–968
21. Veltri A, Sacchetto P, Tosetti I, Pagano E, Fava C, Gandini G. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: small size favorably predicts technique effectiveness and survival. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31(05):948–956
22. de Liguori Carino N, van Leeuwen BL, Ghaneh P, Wu A, Audisio RA, Poston GJ. Liver resection for colorectal liver metastases in older patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;67(03):273–278
23. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001;221(01): 159–166
24. de Baere T, Elias D, Dromain C, et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(06):1619–1625
25. Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T, et al. Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes. *Radiology* 1997;205(02):367–373
26. White TJ, Roy-Choudhury SH, Breen DJ, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of colorectal hepatic metastases—initial experience. An adjunct technique to systemic chemotherapy for those with inoperable colorectal hepatic metastases. *Dig Surg* 2004;21(04):314–320
27. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for col-

orectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239(06):818–825, discussion 825–827

28. Bleicher RJ, Allegra DP, Nora DT, Wood TF, Foshag LJ, Bilchik AJ. Radiofrequency ablation in 447 complex unresectable liver tumors: lessons learned. *Ann Surg Oncol* 2003;10(01):52–58

29. Oshowo A, Gillams A, Harrison E, Lees WR, Taylor I. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003;90(10): 1240–1243

30. Gillams AR, Lees WR. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Abdom Imaging* 2005;30(04):419–426

31. Joosten J, Jager G, Oyen W, Wobbes T, Ruers T. Cryosurgery and radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(10):1152–1159 Seminars in Interventional Radiology Vol. 34 No. 2/2017 Choosing between Arterial and Ablative Therapies Shamimi-Noori et al.162

32. Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013. *Eur Radiol* 2015;25(12):3438–3454

33. Ko S, Jo H, Yun S, Park E, Kim S, Seo HI. Comparative analysis of radiofrequency ablation and resection for resectable colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol* 2014;20(02):525–531

34. Shibata T, Niinobu T, Ogata N, Takami M. Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2000;89(02):276–284

35. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, et al; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group, Arbeitsgruppe Lebermetastasen und—tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO) and the National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Study Group (NCRICCSG). Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol* 2012;23(10):2619–2626

36. Livraghi T, Solbiati L, Meloni F, Ierace T, Goldberg SN, Gazelle GS. Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection: the “test-of-time approach”. *Cancer* 2003;97(12):3027–3035

37. Pamecha V, Glantzounis G, Davies N, Fusai G, Sharma D, Davidson B. Long-term survival and disease recurrence following portal vein embolisation prior to major hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2009;16(05):1202–1207

38. Viganò L, Capussotti L, Lapointe R, et al. Early recurrence after liver resection for colorectal metastases: risk factors, prognosis, and treatment. A Liver Met Survey-based study of 6,025 patients. *Ann Surg Oncol* 2014;21(04):1276–1286

39. Xing M, Kooby DA, El-Rayes BF, Kokabi N, Camacho JC, Kim HS. Locoregional therapies for metastatic colorectal carcinoma to the liver—an evidence-based review. *J Surg Oncol* 2014;110(02): 182–196

40. Vogl TJ, Gruber T, Balzer JO, Eichler K, Hammerstingl R, Zangos S. Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study. *Radiology* 2009;250(01):281–289
41. Albert M, Kiefer MV, Sun W, et al. Chemoembolization of colorectal liver metastases with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, Ethiodol, and polyvinyl alcohol. *Cancer* 2011;117(02):343–352
42. Hong K, McBride JD, Georgiades CS, et al. Salvage therapy for liver-dominant colorectal metastatic adenocarcinoma: comparison between transcatheter arterial chemoembolization versus yttrium-90 radioembolization. *JVasc Interv Radiol* 2009;20(03): 360–367
43. Sanz-Altamira PM, Spence LD, Huberman MS, et al. Selective chemoembolization in the management of hepatic metastases in refractory colorectal carcinoma: a phase II trial. *Dis Colon Rectum* 1997;40(07):770–775
44. Tellez C, Benson AB III, Lyster MT, et al. Phase II trial of chemoembolization for the treatment of metastatic colorectal carcinoma to the liver and review of the literature. *Cancer* 1998; 82(07):1250–1259
45. Martin RC II, Scoggins CR, Schreeder M, et al. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. *Cancer* 2015;121(20): 3649–3658
46. Bower M, Metzger T, Robbins K, et al. Surgical downstaging and neo-adjuvant therapy in metastatic colorectal carcinoma with irinotecan drug-eluting beads: a multi-institutional study. *HPB (Oxford)* 2010;12(01):31–36
47. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012; 32(04):1387–1395
48. Martin RC, Joshi J, Robbins K, et al. Hepatic intra-arterial injection of drug-eluting bead, irinotecan (DEBIRI) in unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy: results of multi-institutional study. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(01):192–198
49. Richardson AJ, Laurence JM, Lam VW. Transarterial chemoembolization with irinotecan beads in the treatment of colorectal liver metastases: systematic review. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24(08):1209–1217
50. Martin RC, Howard J, Tomalty D, et al. Toxicity of irinotecan eluting beads in the treatment of hepatic malignancies: results of a multi-institutional registry. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33(05):960–966
51. Gray B, Van Hazel G, Hope M, et al. Randomised trial of SIRSphere plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol* 2001;12(12):1711–1720

52. Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, et al. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2004;88(02):78–85
53. Gibbs P, Gebbski V, Van Buskirk M, Thurston K, Cade DN, Van Hazel GA; SIR-FLOX Study Group. Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) with yttrium-90 resin microspheres plus standard systemic chemotherapy regimen of FOLFOX versus FOLFOX alone as first-line treatment of non-resectable liver metastases from colorectal cancer: the SIRFLOX study. *BMC Cancer* 2014; 14:897–906
54. Kjellström J, Kjellén E, Johnsson A. In vitro radiosensitization by oxaliplatin and 5-fluorouracil in a human colon cancer cell line. *Acta Oncol* 2005;44(07):687–693
55. Sharma RA, Van Hazel GA, Morgan B, et al. Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25(09):1099–1106
56. Kosmider S, Tan TH, Yip D, Dowling R, Lichtenstein M, Gibbs P. Radioembolization in combination with systemic chemotherapy as first-line therapy for liver metastases from colorectal cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22(06):780–786
57. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, et al. SIRFLOX: Randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(15): 1723–1731
58. Dutton SJ, Kenealy N, Love SB, Wasan HS, Sharma RA; FOXFIRE Protocol Development Group and the NCRI Colorectal Clinical Study Group. FOXFIRE protocol: an open-label, randomised, phase III trial of 5-fluorouracil, oxaliplatin and folinic acid (OxMdG) with or without interventional Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) as first-line treatment for patients with unresectable liver-only or liver-dominant metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2014;14:497–503
59. Hickey R, Lewandowski RJ, Prudhomme T, et al. 90Y radioembolization of colorectal hepatic metastases using glass microspheres: safety and survival outcomes from a 531-patient multicenter study. *J Nucl Med* 2016;57(05):665–671
60. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, et al. Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(02):412–425
61. Jakobs TF, Hoffmann RT, Dehm K, et al. Hepatic yttrium-90 radioembolization of chemotherapy-refractory colorectal cancer liver metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19(08): 1187–1195 *Seminars in Interventional Radiology* Vol. 34 No. 2/2017 *Choosing between Arterial and Ablative Therapies* Shamimi-Noori et al. 163
62. Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, et al. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cancer* 2009;115(09):1849–1858

63. Cianni R, Urigo C, Notarianni E, et al. Selective internal radiation therapy with SIR-spheres for the treatment of unresectable colorectal hepatic metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009;32(06):1179–1186
64. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, et al; Italian Society of Locoregional Therapies in Oncology (SITLO). Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapyrefractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2010;103(03):324–331
65. Evans KA, Richardson MG, Pavlakis N, Morris DL, Liauw W, Bester L. Survival outcomes of a salvage patient population after radioembolization of hepatic metastases with yttrium-90 microspheres. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21(10):1521–1526
66. Bester L, Meteling B, Pocock N, et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23(01):96–105
67. Lewandowski RJ, Memon K, Mulcahy MF, et al. Twelve-year experience of radioembolization for colorectal hepatic metastases in 214 patients: survival by era and chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(10):1861–1869
68. Saxena A, Meteling B, Kapoor J, Golani S, Morris DL, Bester L. Is yttrium-90 radioembolization a viable treatment option for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases? A large single-center experience of 302 patients. *Ann Surg Oncol* 2015;22(03):794–802
69. Golfieri R, Mosconi C, Giampalma E, et al. Selective transarterial radioembolisation of unresectable liver-dominant colorectal cancer refractory to chemotherapy. *Radiol Med (Torino)* 2015; 120(08):767–776
70. Kennedy AS, Ball D, Cohen SJ, et al. Multicenter evaluation of the safety and efficacy of radioembolization in patients with unresectable colorectal liver metastases selected as candidates for (90)Y resin microspheres. *J Gastrointest Oncol* 2015;6(02): 134–142
71. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3063–3072
72. Norton JA, Jensen RT. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 2004;240(05):757–773
73. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97(04):934–959
74. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, et al. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol* 1997;8(07):685–690
75. Soga J. Statistical evaluation of 2001 carcinoid cases with metastases, collected from literature: a comparative study between ordinary carcinoids and atypical varieties. *J Exp Clin Cancer Res* 1998;17(01):3–12

76. Akyildiz HY, Mitchell J, Milas M, Siperstein A, Berber E. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation of neuroendocrine hepatic metastases: long-term follow-up. *Surgery* 2010;148(06): 1288–1293, discussion 1293
77. Mohan H, Nicholson P, Winter DC, et al. Radiofrequency ablation for neuroendocrine liver metastases: asystematic review. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26(07):935–942.e1
78. Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M, et al; Frascati Consensus Conference participants. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro) endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2008;87(01):47–62
79. de Baere T, Deschamps F, Tselikas L, et al. GEP-NETS update: Interventional radiology: role in the treatment of liver metastases from GEP-NETs. *Eur J Endocrinol* 2015;172(04):R151– R166
80. Ruutinen AT, Soulen MC, Tuite CM, et al. Chemoembolization and bland embolization of neuroendocrine tumor metastases to the liver. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18(07):847–855
81. Pitt SC, Knuth J, Keily JM, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: chemo- or bland embolization? *J Gastrointest Surg* 2008; 12(11):1951–1960

Хепатоартериална инфузия (НАИ)

Въведение:

Колоректалният рак (CRC) е третият най-често срещан рак в световен мащаб, с приблизително 1,4 милиона души с тази диагноза и почти 700 000 смъртни случая през 2012 г. [1]. В САЩ CRC е третата водеща причина за смърт от рак както при мъжете, така и при жените, като през 2016 г. се очаква да настъпят 49 190 смъртни случая, свързани с него [2]. Черният гроб е най-често срещаното място за метастази, като приблизително 60% от пациентите развиват чернодробни метастази по време на заболяването си, което е основна причина за смъртността [3]. За съжаление, приблизително 85% от пациентите имат нерезектабилно заболяване, при което 5-годишната преживяемост обикновено е 6-10% [4, 5]. Следователно, при тези пациенти лечението със системна или насочена към черния гроб химиотерапия чрез чернодробна артериална инфузия (НАИ) може да се използва за downsizing на заболяването в черния гроб с цел да се направи възможна резекция [6–8]. За пациенти, които са в състояние да получат хирургична резекция на чернодробни метастази със или без адювантна химиотерапия, може да се постигне повишена преживяемост. През последните десетилетия 5-годишната преживяемост на пациентите с адювантна терапия се е увеличила от 25–39% [9] на 40–50% [10]. Подобренето на преживяемостта се дължи на няколко фактора, включително по-нови системни средства за химиотерапия като оксалиплатин [11] и иринотекан [12], ефективни схеми на комбинирана химиотерапия като FOLFIRI и FOLFOX [13] и молекулярно насочени средства срещу съдовия ендотелен фактор на растеж [14] и рецептор на епидермалния растежен фактор [15, 16]. Други фактори, които могат да подобрят преживяемостта, включват по-ефективни хирургични техники [17, 18] и интервенционални рентгенологични процедури [19].

Тъй като черният гроб е най-често срещаното място на метастатично заболяване за пациенти с CRC, са разработени терапии, на-

сочени към черния дроб

Възможно е да има стъпаловиден модел на метастатично разпространение в CRC, като ракът произхожда от дебелото черво или ректума и се разпространява в черния дроб по порталните вени. Обосновката на химиотерапията с ХАИ се основава на двойното кръвоснабдяване в черния дроб с чернодробни метастази с диаметър над 1 см, произтичащи от кръвоснабдяването на чернодробната артерия, докато нормалните хепатоцити се перфузират от порталната вена [20]. HAI химиотерапията се прилага в гастродуоденалната артерия чрез хирургично имплантирана помпа, чернодробен артериален порт или чрез перкутанно поставен катетър, свързан с външна помпа. Някои лекарства с висока екстракция на първо преминаване / high first-pass extraction/ могат да бъдат доставени в артериалното кръвообращение, което води до високи концентрации на лекарства в черния дроб с минимална системна токсичност [21]. При избора на лекарствен агент за ХАИ, целта трябва да бъде 1) повишаване на локалната концентрация, което увеличава терапевтичния отговор и 2) намаляване на системната експозиция и токсичност [22]. Флоксуридин (FUDR) е най-широко използваното средство във вътрешните помпи поради краткия полуживот и високата скорост на метаболизъм на първо преминаване, което позволява повишена концентрация на лекарството при чернодробни тумори и по-ниски концентрации системно [21]. По-новите химиотерапевтични лекарства се използват и за интрахепатална терапия, включително иринотекан [23] и оксалиплатин [24, 25]. Китайски изследователи, използващи HAI CPT и оксалиплатин с болус FUDR, давани само на всеки 4-8 седмици, дават до 61% ниво на отговор и средна преживяемост от 24,8 месеца при 31 пациента [26].

Токсичност на HAI

Системните токсичности като загене, повръщане, мукозит и миелосупресия са много ниски при HAI FUDR, тъй като степенята на екстракция с HAI на FUDR е 95% [28, 29]. Екстрахепаталната профузия на FUDR в стомашно-чревния тракт може да причини диария или язви на стомаха и дванадесетопръстника [30]; въпреки това,

най-често срещаният страничен ефект от терапията с HAI FUDR е билиарната токсичност, изразяваща се в повишаване на чернодробните ензими или билирубин [31]. Следователно, чернодробните функционални тестове трябва да се проследяват на всеки 2 седмици по време на терапията и дозата на FUDR трябва да се коригира въз основа на резултатите от чернодробните тестове. Дексаметазон може да се комбинира с FUDR в помпата за намаляване на риска от билиарна токсичност [32]. В едно рандомизирано проучване е наблюдавана намалена честота на повишаване на билирубина при пациенти, които са получавали дексаметазон спрямо тези, които са получавали FUDR самостоятелно (9) срещу съответно 30%; $p = 0,07$ [32]. Други методи, използвани за предотвратяване на билиарна токсичност, включват редуване на HAI FUDR с HAI 5-флуороурацил (5-FU) [33, 34].

Технически аспекти на HAI

Регионалната HAI химиотерапия може да се прилага чрез чернодробен артериален порт или помпа. Катетърът може да бъде поставен перкутанно и свързан с външна помпа, или свързан чрез хирургично имплантирана помпа. По време на поставянето на хирургична помпа се лигират дисталната гастродуоденална артерия, дясната стомашна артерия и малките колатерални клони, снабдяващи стомаха, тънките черва и панкреаса. Помпата се поставя в подкожен джоб в корема. Холецистектомия се извършва за предотвратяване на индуциран от химиотерапия холецистит. Blue dye се инжектира, за да се осигури билобарна перфузия и за оценка на екстрахепатална перфузия [35]. Хирургично имплантираните помпи дават възможност за продължителна инфузия с добра проходимост на катетъра и чернодробната артерия, както и с ниска честота на инфекция [36, 37].

Събран анализ на пациенти, включени в четири последователни проспективни адювантни протокола, използващи HAI и системна химиотерапия след чернодробна резекция, е направен в Мемориалния център за ракови заболявания Sloan Kettering [68]. Анализът включва 287 пациента, които са били включени в изпитвания от октомври 1991 г. до септември 2009 г. Пациентите са разделени в две групи:

тези, лекувани преди и тези след 2003 г. Медианното проследяване на пациенти, записани преди 2003 г., е 15 години. В тази група системната химиотерапия се състои от 5-FU / LV или иринотекан, добавен към HAI. 5-годишната преживяемост е 56% (95% доверителен интервал (CI): 49–64%), а 10-годишната преживяемост е 40% (95% CI: 32–47%) със средна преживяемост 71 месеца (Фиг. 3). При пациенти, записани след 2003 г., медианата на проследяване е била 9 години, а средната преживяемост не е достигната. Системната химиотерапия се състои от FOLFOX, FOLFIRI ± bevacizumab. 5-годишната преживяемост е 78% (95% CI: 70–84%), а 10-годишната преживяемост е 61% (95% CI: 51–70%) (фиг. 3). Съобщава се за използването на HAI плюс системна химиотерапия във връзка с мутационния статус на KRAS на пациента. При 169 пациента, които са претърпели чернодробна резекция, последвана от адювантна HAI FUDR и системна химиотерапия, общата преживяемост за 3 години е била 95 спрямо 81% за KRAS *div* *mut* /wild-type /($n = 118$) и KRAS мутирани ($n = 51$) пациенти съответно [69].

КПК е основен проблем за общественото здраве и дори при увеличени усилия за скрининг пациенти все още се диагностицира заболяване на стадий IV. При приблизително 25% от пациентите ще се установи метастатично чернодробно заболяване при диагнозата. Някои от тези пациенти са потенциално лечими с комбинация от чернодробни терапии, включително чернодробна хирургия, аблация и HAI терапия. Оценката на пациенти с олигомстатична болест към черния дроб за чернодробни терапии, включително HAI терапия, трябва да се обмисля рутинно. При пациенти с нерезектабилни метастази в черния дроб HAI може да се използва със системна химиотерапия за постигане на повишен процент на отговор дори при пациенти след прогресия при химиотерапия от първа и втора линия. Резултатите показват повишен отговор и превръщане в резекция с използването на HAI и системна терапия срещу системната терапия самостоятелно. За пациенти, които имат нерезектабилна чернодробна болест, използването на HAI плюс системна химиотерапия може да превърне пациентите в резектабилни и да позволи на пациентите да имат шанс за излекуване. При пациенти с резектабилно чернодробно заболяване, HAI терапията, назначена със системна химиотерапия

след резекция, може да увеличи DFS и HDFS. Три от четири рандомизирани проучвания, сравняващи ХАИ и системна химиотерапия спрямо системна химиотерапия самостоятелно или контрол, показват значително увеличение на DFS и HDFS. ХАИ може да се прилага чрез хирургично имплантирана помпа, чернодробен артериален порт или перкутанно поставен катетър, свързан с външна помпа. Системната токсичност е много ниска при ХАИ поради високата степен на екстракция на първо преминаване, което позволява комбинация със системни терапии. Чернодробната токсичност трябва да бъде внимателно наблюдавана. В обобщение, ХАИ със системна химиотерапия е разумна възможност за лечение при избрани пациенти с олигоместатична болест към черния дроб, за постигане на по-добри резултати.

Библиография

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F: GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. <http://globocan.iarc.fr> (accessed October 20, 2016).
2. American Cancer Society: Key Statistics for Colorectal Cancer (2016). www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/detailedguide/colorectal-cancer-key-statistics.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A: Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10–29.
4. Scheele J, Stangle R, Altendorf-Hofmann A: Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990; 77: 1241–1246.
5. Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Goldberg RM: Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5721–5727.
6. Bismuth H, Adam R, Lévi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, Majno P, Engerran L: Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224: 509–520; discussion 520–522.
7. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, Kunstlinger F, Levi F, Bismuth F: Fiveyear survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 347–353.
8. Kemeny NE, Melendez FD, Capanu M, Paty PB, Fong Y, Schwartz LH, Jarnagin WR, Patel D, D'Angelica M: Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3465–3471.
9. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309–318; discussion 318–321.
10. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, Grothey A, Vauthey JN, Nagorney DM, McWilliams RR: Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3677–3683.
11. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendlér D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J*

Clin Oncol 2000; 18: 2938–2947.

12. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirotta N, Elfring GL, Miller LL: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 905–914.

13. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229–237.

14. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, Hambleton J, Novotny WF, Kabbinnar F: Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3502–3508.

15. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337–345.

16. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Chang DD: Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626–1634.

17. Frankel TL, D'Angelica MI: Hepatic resection for colorectal metastases. *J Surg Oncol* 2014; 109: 2–7.

18. Andres A, Majno PE, Morel P, Rubbia-Brandt L, Giostra E, Gervaz P, Terraz S, Allal AS, Roth AD, Mentha G: Improved long-term outcome of surgery for advanced colorectal liver metastases: reasons and implications for management on the basis of a severity score. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 134–143.

19. Sofocleous CT, Violari EG, Sotirchos VS, Shady W, Gonen M, Pandit-Taskar N, Petre EN, Brody LA, Alago W, Do RK, D'Angelica MI, Osborne JR, Segal NH, Carrasquillo JA, Kemeny NE: Radioembolization as a salvage therapy for heavily pre-treated patients with colorectal cancer liver metastases: factors that affect outcomes. *Clin Colorectal Cancer* 2015; 14: 296–305.

20. Breedis C, Young G: The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954; 30: 969–977.

21. Ensminger WD, Gyves JW: Clinical pharmacology of hepatic arterial chemotherapy. *Semin Oncol* 1983; 10: 176–182.

22. Melendez FDH, Kemeny N: Clinical management of patients with colorectal liver metastasis using hepatic arterial infusion; in Geschwind J-FH, Soulen MC (eds): *Interventional Oncology: Principles and Practice*. New York, NY, Cambridge University Press, 2008, pp 249–263.

23. van Riel JM, van Groenigen CJ, Kedde MA, Gall H, Leisink JM, Gruia G,

Pinedo HM, van der Vijgh WJ, Giaccone G: Continuous administration of irinotecan by hepatic arterial infusion: a phase I and pharmacokinetic study. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 405–412.

24. Dzodic R, Gomez-Abuin G, Rougier P, Bonnay M, Ardouin P, Gouyette A, Rixe O, Ducreux M, Munck JN: Pharmacokinetic advantage of intra-arterial hepatic oxaliplatin administration: comparative results with cisplatin using a rabbit VX2 tumor model. *Anticancer Drugs* 2004; 15: 647–650.

25. Ducreux M, Ychou M, Laplanche A, Gamelin E, Lasser P, Husseini F, Quenet F, Viret F, Jacob JH, Boige V, Elias D, Delperro JR, Luboinski M; gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer: Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4881–4887.

26. Chen Y, Wang X, Yan Z, Wang J, Luo J, Liu Q: Hepatic arterial infusion with irinotecan, oxaliplatin, and floxuridine plus systemic chemotherapy as first-line treatment of unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Onkologie* 2012; 35: 480–484.

27. van Riel JM, van Groenigen CJ, de Greve J, Gruia G, Pinedo HM, Giaccone G: Continuous infusion of hepatic arterial irinotecan in pretreated patients with colorectal cancer metastatic to the liver. *Ann Oncol* 2004; 15: 59–63.

28. Ensminger WD, Rosowsky A, Raso V, Levin DC, Glode M, Come S, Steele G, Frei E: A clinical-pharmacological evaluation of hepatic arterial infusions of 5-fluoro-2'-deoxyuridine and 5-fluorouracil. *Cancer Res* 1978; 38: 3784–3792.

29. Collins JM: Pharmacologic rationale for regional drug delivery. *J Clin Oncol* 1984; 2: 498–504. 30 Gluck WL, Akwari OE, Kelvin FM, Goodwin BJ: A reversible enteropathy complicating continuous hepatic artery infusion chemotherapy with 5-fluoro-2'-deoxyuridine. *Cancer* 1985; 56: 2424–2427.

31. Cohen AD, Kemeny NE: An update on hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal cancer. *Oncologist* 2003; 8: 553–566.

32. Kemeny N, Seiter K, Niedzwiecki D, Chapman D, Sigurdson E, Cohen A, Botet J, Oderman P, Murray P: A randomized trial of intrahepatic infusion of fluorodeoxyuridine with dexamethasone versus fluorodeoxyuridine alone in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer* 1992; 69: 327–334.

33. Stagg RJ, Venook AP, Chase JL, Lewis BJ, Warren RS, Roh M, Mulvihill SJ, Grobman BJ, Rayner AA, Hohn DC: Alternating hepatic intra-arterial floxuridine and fluorouracil: a less toxic regimen for treatment of liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 423–428.

34. Davidson BS, Izzo F, Chase JL, DuBrow RA, Patt Y, Hohn DC, Curley SA: Alternating floxuridine and 5-fluorouracil hepatic arterial chemotherapy for colorectal liver metastases minimizes biliary toxicity. *Am J Surg* 1996; 172: 244–247.

35. Ammori JB, Kemeny NE: Regional hepatic chemotherapies in treatment of

colorectal cancer metastases to the liver. *Semin Oncol* 2010; 37: 139–148.

36. Ensminger W, Niederhuber J, Dakhil S, Thrall J, Wheeler R: Totally implanted drug delivery system for hepatic arterial chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1981; 65: 393–400.

37. Kemeny N, Fong Y: Treatment of liver metastases; in Holland JF, Frei E, Bast RC Jr, Kufe DW, Morton DL, Weichselbaum RR (eds): *Cancer Medicine*, ed 4. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, pp 1939–1953.

38. Meta-Analysis Group in Cancer; Piedbois P, Buyse M, Kemeny N, Rougier P, Carlson R, Allen-Mersh T, O'Connell M, Chang A, Sondak V, Kemeny M, Levy E: Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 252–258.

39. Arai Y, Aoyama A, Inaba Y, Okabe H, Ihaya T, Kichikawa K, Ohashi Y, Sakamoto J, Oba K, Saji S: Phase II study on hepatic arterial infusion chemotherapy using percutaneous catheter placement techniques for liver metastases from colorectal cancer (JFMC28 study). *Asia Pac J Clin Oncol* 2015; 11: 41–48.

40. Fiorentini G, Cantore M, Rossi S, Vaira M, Tumolo S, Dentico P, Mambrini A, Bernardeschi P, Turrisi G, Giovanis P, Guadagni S, Valori V, De Simone M: Hepatic arterial chemotherapy in combination with systemic chemotherapy compared with hepatic arterial chemotherapy alone for liver metastases from colorectal cancer: results of a multi-centric randomized study. *In Vivo* 2006; 20: 707–709.

41. Kemeny N, Gonen M, Sullivan D, Schwartz L, Benedetti F, Saltz L, Stockman J, Fong Y, Jarnagin W, Bertino J, Tong W, Paty P: Phase I study of hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone with systemic irinotecan for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2687–2695.

42. Kemeny N, Jarnagin W, Paty P, Gonen M, Schwartz L, Morse M, Leonard G, D'Angelica M, DeMatteo R, Blumgart L, Fong Y: Phase I trial of systemic oxaliplatin combination chemotherapy with hepatic arterial infusion in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4888–4896.

43. Li C, Gu Y, Zhao M, Yuan Y, Wang F, Wang Z, Li W, Luo H, Chen C, Chen G, Ding P, Wu X, Lu Z, Pan Z, Xu R, He Y, Wan D, Li Y: Phase I trial of hepatic arterial infusion (HAI) of floxuridine with modified oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (m-FOLFOX6) in Chinese patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74: 1079–1087.

44. Connell L, Chou JF, Boucher TM, Capanu M, Kemeny NE: Relevance of CEA and LDH in relation to KRAS status in patients with unresectable colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* 2016; 34(suppl 4):abstr 762.

45. Rothenberg ML, Eckardt JR, Kuhn JG, Burris HA 3rd, Nelson J, Hilsenbeck SG, Rodriguez GI, Thurman AM, Smith LS, Eckhardt SG, Weiss GR, Elfring GL, Rinaldi DA, Schaaf LJ, Von Hoff DD: Phase II trial of irinotecan in patients with progressive or rapidly recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1128–1135.

46. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets

D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van CE: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337–345.

47. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK, Hart LL, Gupta S, Garay CA, Burger BG, Le BN, Haller DG: Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2059–2069.

48. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D; CORRECT Study Group: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303–312.

49. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al.; RECURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1909–1919.

50. Cercek A, Boucher TM, Gluskin J, Aguilo A, Chou JF, Connell LC, Capanu M, Reidy-Lagunes D, D'Angelica M, Kemeny NE: Response rates of hepatic arterial infusion pump therapy in patients with metastatic colorectal cancer liver metastases refractory to all standard therapies. *J Surg Oncol* 2016; 114: 655–663.

51. Barone C, Nuzzo G, Cassano A, Basso M, Schinzari G, Giuliante F, D'Argento E, Trigila N, Astone A, Pozzo C: Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases. *Br J Cancer* 2007; 97: 1035–1039.

52. Tabernero J, Van Cutsem E, Díaz-Rubio E, Cervantes A, Humblet Y, André T, Van Laethem JL, Soulié P, Casado E, Verslype C, Valera JS, Tortora G, Ciardiello F, Kisker O, de Gramont A: Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5225–5232.

53. D'Angelica M, Correa-Gallego C, Paty P, Cercek A, Gewirtz A, Chou JF, Marinella Capanu M, Kingham TP, Fong Y, DeMatteo RP, Allen PJ, Jarnagin WR, Kemeny N: Phase II trial of hepatic artery infusional and systemic chemotherapy for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: conversion to resection and long-term outcomes. *Ann Surg* 2015; 261: 353–360.

54. Ma LW, Kemeny NE, Capanu M, Chou JF, Cercek A, Kingham TP, Allen PJ, DeMatteo RP, Jarnagin WR, D'Angelica MI: Prospective phase II trial of combination hepatic artery and systemic chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases: long term results and curative potential. *J Am Coll Surg* 2016; 223:S78–S79.

55. Gallagher DJ, Raggio G, Capanu M, Kemeny N: Hepatic arterial infusion plus systemic irinotecan in patients with unresectable hepatic metastases from col-

orectal cancer previously treated with systemic oxaliplatin: a retrospective analysis. *Ann Oncol* 2007; 18: 1995–1999.

56. Boige V, Malka D, Elias D, Castaing M, De Baere T, Goere D, Dromain C, Pocard M, Ducreux M: Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and intravenous LV-5FU2 in unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 219–226.

57. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG: Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 2008; 247: 125–135.

58. Muratore A, Polastri R, Bouzari H, Vergara V, Ferrero A, Capussotti L: Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases: a worthwhile operation? *J Surg Oncol* 2001; 76: 127–132.

59. Topal B, Kaufman L, Aerts R, Penninckx F: Patterns of failure following curative resection of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 248–253.

60. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, Shi W, Conti JA, Brennan MF, Bertino JR, Turnbull AD, Sullivan D, Stockman J, Blumgart LH, Fong Y: Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 2039–2048.

61. Kemeny NE, Gonen M: Hepatic arterial infusion after liver resection. *N Engl J Med* 2005; 352: 734–735.

62. Kemeny MM, Adak S, Gray B, Macdonald JS, Smith T, Lipsitz S, Sigurdson ER, O'Dwyer PJ, Benson AB 3rd: Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy – an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1499–1505.

63. Kemeny N, Jarnagin W, Gonen M, Stockman J, Blumgart L, Sperber D, Hummer A, Fong Y: Phase I/II study of hepatic arterial therapy with floxuridine and dexamethasone in combination with intravenous irinotecan as adjuvant treatment after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3303–3309.

64. Kemeny N, Capanu M, D'Angelica M, Jarnagin W, Haviland D, Dematteo R, Fong Y: Phase I trial of adjuvant hepatic arterial infusion (HAI) with floxuridine (FUDR) and dexamethasone plus systemic oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with resected liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 1236–1241.

65. Bolton JS, O'Connell MJ, Mahoney MR, Farr GH Jr, Fitch TR, Maples WJ, Nagorney DM, Rubin J, Fuloria J, Steen PD, Alberts SR: Hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy after multiple metastasectomy in patients with colorectal carcinoma metastatic to the liver: a North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) phase II study, 92-46-52. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11: 31–37.

66. Ito H, Are C, Gonen M, D'Angelica M, Dematteo RP, Kemeny NE, Fong

Y, Blumgart LH, Jarnagin WR: Effect of postoperative morbidity on long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 2008; 247: 994–1002.

67. House MG, Kemeny NE, Gönen M, Fong Y, Allen PJ, Paty PB, DeMatteo RP, Blumgart LH, Jarnagin WR, D'Angelica MI: Comparison of adjuvant systemic chemotherapy with or without hepatic arterial infusional chemotherapy after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 2011; 254: 851–856.

68. Kemeny NE, Chou JF, Boucher TM, Capanu M, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Allen PJ, Fong YC, Cercek A, D'Angelica MI: Updated long-term survival for patients with metastatic colorectal cancer treated with liver resection followed by hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy. *J Surg Oncol* 2016; 113: 477–484.

69. Kemeny NE, Chou JF, Capanu M, Gewirtz AN, Cercek A, Kingham TP, Jarnagin WR, Fong YC, DeMatteo RP, Allen PJ, Shia J, Ang C, Vakiani E, D'Angelica MI: KRAS mutation influences recurrence patterns in patients undergoing hepatic resection of colorectal metastases. *Cancer* 2014; 120: 3965–3971.

Стереотактична радиотерапия за чернодробни тумори (SBRT)

Хирургичната резекция е стандартната терапия за единични първични или метастатични чернодробни тумори. Въпреки това, туморите са често нерезектабилни при диагнозата, а хепатектомията е инвазивна. Локалните терапии, като например радиофреквентната аблация, се използват като алтернатива, което може да бъде предизвикателство. Скорошен напредък в модерната радиотерапия, сред които стереотактичната радиационна терапия (SBRT), увеличават употребата на радиотерапията като лечебен метод.

SBRT доставя аблативни големи дози радиация в малък обем. SBRT за чернодробни тумори предоставя локален контрол с потенциални ползи за преживяемост при пациенти с неоперативен статус. Въпреки това, налице остават следните проблеми – първичен спрямо метастатичен рак на черния дроб, токсичност и превенция, свързана със SBRT; патологични черти на видовете чернодробен рак и потенциал на SBRT стратегиите.

Хирургичната резекция е стандартната терапия за чернодробни злокачествени образувания, включително първични и метастатични чернодробни тумори. (1) Други локални стратегии, като например радиофреквентната аблация (RFA), терапия с перкутанна етанолова инжекция, трансартериална хемоемболизация (TACE), се използват като алтернативи при медицински неоперабилните пациенти с хепатоцелуларен карцином (HCC) и метастатични чернодробни тумори. (1-6) Въпреки това, радикалното лечение за чернодробни тумори може да бъде предизвикателство поради нарушена чернодробна функция, туморна локация и прогресия и анатомични бариери (2,5)

Освен това, е необходимо запазването на остатъчна чернодробна функция, тъй като чернодробните тумори имат висок потенциал за рецидив. (5,6) Необходими са високи дози радиация за HCC, които понякога надвишават нивата, поносими от background liver. Радиотерапията също се използва за палиативна грижа при чернодробни тумори. Модерните радиотерапии, включително SBRT, intensity-

modulated radiotherapy (IMRT) и терапия с частици, напоследък все повече привличат вниманието като терапевтични методи за различни злокачествени образувания и драматично повишават употребата на лъчетерапията като лечебен метод.

Основната черта, която различава SBRT от конвенционалното лъчелечение е администрирането на големи дози радиация в малко фракции, което води до висока биологично ефективна доза (BED). Употребата на високопрецизна техника е изключително важно за доставянето на висока доза радиация в целта и да се държат дозите на внезапен разпад далеч от целта, като следователно се постига максимална ефикасност с минимална токсичност към нормалната тъкан. (27) Употребата на SBRT за екстракраниални тумори е развита от шведския университет Каролинска от Бломгрен и колектив. (28)

Днес SBRT широко приема като лечебна възможност за белодробни и чернодробни тумори, характеризирани от техния малък размер и ограничен брой (29). Настоящият статус на SBRT за чернодробни тумори е документиран по-надолу.

SBRT за първични чернодробни тумори

Стагиращата система на The Barcelona Clinic Liver Cancer днес е широко приема в клиничната практика пред други стагиращи системи (1). Ортопичната чернодробна трансплантация предлага най-доброто лечение за чернодробен рак, въпреки че шансовете за трансплантация са ограничени поради липсата на достатъчно чернодробни донори.

Следователно, е предвидено, че радиотерапията ще играе ролята на радикалната терапия в популациите, които изискват ортопична чернодробна трансплантация като лечение, а не като мостова терапия (31,32). Освен това, скорошни доклади сочат, че SBRT е бил ефективен колкото TACE и RFA (33,34). В една предишна серия, SBRT води до 1-, 2-, 3-годишни нива на локален контрол от 56-100%, 53-95% и 51-92% и нива на 1-, 2- и 3-годишна преживяемост от 32-100%, 55-100% и 21-82%, съответно, за ХЦК (11-19). Налични са само ограничен брой доклади за употребата на SBRT за холангиоцелуларен

карцином (ХЦК).

В предишна серия, SBRT води до 1-годишно ниво на локален контрол от 50-100% (20-21). Корек и колектив съобщават за средно време на локален контрол и общо време на преживяемост от съответно 6.7 и 10.6 месеца, при 27 пациенти с ХЦК, които са получили SBRT (21). След среден период на проследяване от 5.4 години, нивото на локален контрол е 81.5% след изключване на екстрахепатален рецидив (21). SBRT, в общи линии, може да постигне отличен локален контрол на първични чернодробни тумори, дори и пациента да не е бил добър кандидат за RFA.

SBRT за метастатични чернодробни тумори

Олигометастазите отскоро се разпознават като състояние, в което пациентът показва distant relapse само в ограничен брой региони, вероятна полза от локално лечение за олигометастази се съобщава за редица злокачествени образувания (4,35). Хирургичната резекция е стандартната лечебна опция за колоректални олигометастази и се съобщават добри резултати (3,6).

Освен това, различни доклади съобщават, че групи алтернативни локални интервенции осигуряват отличен локален контрол (4,5). В тези популации, общото състояние на пациентите може да се влоши с прогресията на заболяването, а нежеланите ефекти – след лечение; следователно, минимално инвазивните лечения са предпочитани. В последните години, високите нива на туморен контрол след SBRT значително промениха ролята на лъчелечението от палиативна грижа към радикално намерение. SBRT може да доведе до 1- и 2- годишни нива на локален контрол от, съответно, 62-100% и 45-100% за чернодробни метастази и е, следователно, потенциален терапевтичен кандидат за лечение на олигометастази (17,21-26).

Предписвани дози на SBRT за чернодробни тумори

Отношението доза-отговор се съобщава за конвенционалната фракционирана и стереотактична лъчетерапия, въпреки че най-добрата предписвана доза на лъчелечение за ХЦК остава неясна. (36, 37) Ос-

вен това, употребата моделите на of tumor control probability (TCP) се докладва по отношение на BED, като се използва linear-quadratic (LQ) модел с предполагаемо α/β съотношение за Gy за тумора (BED10) (38).

За метастатични чернодробни тумори, предписваната доза зависи от първичният тумор; колоректалната хистология е значителен негативен предиктивен фактор (42,43). При пациенти с колоректален рак с ограничен брой метастази, локалният контрол на метастатичните лезии може да бъде лечим (3,4,6). Chang и колеги докладват, че Gy (e.g. ≥ 48 Gy в 3 фракции) би бил необходим за постигане на приблизително 1-годишно ниво на локален контрол от 0.9% в a TCP model from a pooled analysis (24).

Нежелани ефекти за SBRT за чернодробни тумори

Сред проявленията на SBRT чернодробна токсичност са умора, увреждане на черния дроб, гастроинтестинален тракт, жлъчен канал, цитопения, дерматит и фрактури на ребро (12-26). Нежеланите ефекти на лъчелечението зависят от таргетната зона и дозите и обема на лъчение и се категоризират или като остри или забавени, въз основа на времето за тяхната поява (45). При чернодробната SBRT, често е трудно да се отделят ясно острите и забавени фази на токсичност поради увреда на черния дроб с увеличена серумна аминотрансфераза се появяват седмици или месеци след SBRT. (10)

Най-важният фактор ограничаващ дозата на чернодробната радиотерапия е увреждането на черния дроб, като например radiation-induced liver disease (RILD). RILD се класифицира като 2 различни клинични състояния, класическа и не-класическа RILD (8,9). В един ретроспективен анализ на SBRT, включващ 211 случая на ХКЦ, Sanuki и колеги съобщават 1.1% ниво на поява на чернодробна токсичност от пета степен (15).

Има разлика в радиочувствителността между пациенти с нормален и циротичен черен дроб (9,40). Освен това, Child-Pugh B, особено ниво ≥ 8 , се смята за значителен рисков фактор за тежка чернодробна токсичност и лоша прогноза (12,18). Culleton и колеги докладват, че преживяемостта сред пациенти с Child-Pugh резултат ≥ 8 е значително по-къса от тази на пациенти с Child-Pugh 7 в проучване с 29

пациента с ХЦК с Child-Pugh B или C, които са получили SBRT (18). Освен това, радиотерапията има потенциал да реактивира вируса на хепатит В и може да се наложи диференциация на пациентите (47). Тъй като черният дроб е широко приет като паралелен орган, част от него може да получи висока доза радиация, стига функциите на целия орган да бъдат запазени (48-50)

Doi докладва, че фокалната чернодробна дисфункция може да се появи при 50 Gy и 70 Gy на BED2 при съответно циротичен и нормален черен дроб, при минималната препоръчана доза за SBRT за чернодробни тумори (40,41).

Интрахепатален рецидив се появява често след радикално лечение и за ХЦК, и за метастатични чернодробни тумори, а такива тумори имат шанс да получават второ радикално лечение (5,6). Следователно, предвиждането на обема на чернодробна дисфункция е жизнено важно, за да се запази остатъчният чернодробен обем. Дозите, които черният дроб получава имат силно позитивно отношение към таргетния обем на облъчване. (41,54)

Терапията с частици може да намали чернодробния обем, който получава бавни до средни дози, което води до намаляване на средни чернодробни дози (55). Смята се, че терапията с частици може да е подходяща за относително големи тумори, като тези >3 см (особено тези >5см) и за пациенти с лоша чернодробна функция, които са лимитиращи фактори за SBRT (56).

Гастроинтестиналните увреждания, сред които кървене, язви и перфорации са описани, а появата на симптоматични гастроинтестинални токсичности е по-малко от 10% в мнозинството от предишни съобщения. Ноуер и колеktiv докладва 1 случай на перфорация на колон и 2 язви на дванадесетопръстника при пациенти, чиито черва са получили ≥ 30 Gy в 3 фракции от 64 пациента, получили чернодробна SBRT (57). Yamashita и колеktiv докладват, че 6.9% от 130 пациент, които получават чернодробна SBRT развиват гастроинтестинална токсичност от ниво 2 или повече (22).

SBRT е сигурна и ефективна за лечение на чернодробни тумори, с постигане на отличен локален контрол. SBRT може да се счита за основен елемент в мултимодалният алгоритъм за лечение на чернодробните тумори.

Библиография

1. Bruix J, Reig M and Sherman M: Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 150: 835-853, 2016.
2. de Baere T, Tselikas L, Yevich S, Boige V, Deschamps F, Ducreux M, Goere D, Nguyen F and Malka D: The role of image-guided therapy in the management of colorectal cancer metastatic disease. *Eur J Cancer* 75: 231-242, 2017.
3. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A and Paul M: Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 19: 59-71, 1995.
4. Abitabile P, Hartl U, Lange J and Maurer CA: Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis. *Eur J Surg Oncol* 33: 67-71, 2007.
5. Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, Teratani T, Obi S, Yamashiki N, Yoshida H, Akamatsu M, Kawabe T and Omata M: Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative ablation using three tumor markers. *Hepatology* 44: 1518-1527, 2006.
6. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, Strub J, Mentha G, Schulick RD, Choti MA, Aldrighetti L, Capussotti L and Pawlik TM: Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: An international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg* 250: 440-448, 2009.
7. Lausch A, Sinclair K, Lock M, Fisher B, Jensen N, Gaede S, Chen J and Wong E: Determination and comparison of radiotherapy dose responses for hepatocellular carcinoma and metastatic colorectal liver tumours. *Br J Radiol* 86: 20130147, 2013.
8. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ and Wesson M: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 109-122, 1991.
9. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M and Ten Haken RK: Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: S94-100, 2010.
10. Sakurai H, Ishikawa H and Okumura T: Proton beam therapy in Japan: current and future status. *Jpn J Clin Oncol* 46: 885-892, 2016.
11. Sanuki N, Takeda A and Kunieda E: Role of stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 20: 3100-3111, 2014.
12. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, Kwo P, Tector AJ, Zook J, Johnstone PA and Cardenes HR: Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81: e447-e453, 2011.
13. Kang JK, Kim MS, Cho CK, Yang KM, Yoo HJ, Kim JH, Bae SH, Jung DH, Kim KB, Lee DH, Han CJ, Kim J, Park SC and Kim YH: Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after

incomplete transarterial chemoembolization. *Cancer* 118: 5424- 5431, 2012.

14. Bae SH, Kim MS, Cho CK, Kim KB, Lee DH, Han CJ, Park SC and Kim YH: Feasibility and efficacy of stereotactic ablative

radiotherapy for Barcelona clinic liver cancer-C Stage hepatocellular carcinoma. *J Korean Med Sci* 28: 213-217, 2013.

15. Sanuki N, Takeda A, Oku Y, Mizuno T, Aoki Y, Eriguchi T, Iwabuchi S and Kunieda E: Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: a retrospective outcome analysis in 185 patients. *Acta Oncol* 53: 399-404, 2014.

16. Takeda A, Sanuki N, Eriguchi T, Kobayashi T, Iwabuchi S, Matsunaga K, Mizuno T, Yashiro K, Nisimura S and Kunieda E: Stereotactic ablative body radiotherapy for previously untreated

solitary hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 29: 372-379, 2014.

17. Yamashita H, Onishi H, Matsumoto Y, Murakami N, Matsuo Y, Nomiya T and Nakagawa K; Japanese Radiological Society multi-institutional SBRT study group (JRS-SBRTSG): Local effect of stereotactic body radiotherapy for primary and metastatic liver tumors in 130 Japanese patients. *Radiat Oncol* 9: 112, 2014.

18. Culleton S, Jiang H, Haddad CR, Kim J, Brierley J, Brade A, Ringash J and Dawson LA: Outcomes following definitive stereotactic body radiotherapy for patients with Child-Pugh B or

C hepatocellular carcinoma. *Radiation Oncol* 111: 412-417, 2014.

19. Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, Pollom EL, Caoili EM, Lawrence TS, Schipper MJ and Feng M: Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 34: 452-459, 2016.

20. Tanguturi SK, Wo JY, Zhu AX, Dawson LA and Hong TS. Radiation therapy for liver tumors: ready for inclusion in guidelines? *Oncologist* 19: 868-879, 2014.

21. Kopeck N, Holt MI, Hansen AT and Hoyer M: Stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Radiation Oncol* 94: 47-52, 2010.

22. Takeda A, Sanuki N and Kunieda E: Role of stereotactic body radiotherapy for oligometastasis from colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 20: 4220-4229, 2014.

23. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenas H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, Chidel MA, Pugh TJ, Franklin W, Kane M, Gaspar LE and Scheffer TE: Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 27: 1572-1578, 2009.

24. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, Weintraub J, Koong AC, Kim J, Dinniwel R, Brierley J, Kavanagh BD, Dawson LA and Scheffer TE: Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer* 117: 4060-4069, 2011.

25. Takeda A, Sanuki N, Tsurugai Y, Oku Y and Aoki Y: Stereotactic body radiotherapy for patients with oligometastases from colorectal cancer: risk-adapted dose

prescription with a maximum dose of 83-100 Gy in five fractions. *J Radiat Res* 57: 400-405, 2016.

26. Doi H, Uemoto K, Suzuki O, Yamada K, Masai N, Tatsumi D, Shiomi H and Oh RJ: Effect of primary tumor location and tumor size on the response to radiotherapy for liver metastases from colorectal cancer. *Oncol Lett* 14: 453-460, 2017.

27. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, Keall P, Lovelock M, Meeks S, Papiez L, Purdie T, Sadagopan R, Schell MC, Salter B, Schlesinger DJ, Shiu AS, Solberg T, Song DY, Stieber V, Timmerman R, Tomé WA, Verellen D, Wang L and Yin FF: Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 37: 4078-4101, 2010.

28. Blomgren H, Lax I, Näslund I and Svanström R: Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator: clinical experience of the first thirty-one patients.

Acta Oncol 34: 861-870, 1995.

29. Timmerman RD, Herman J and Cho LC: Emergence of stereotactic body radiation therapy and its impact on current and future clinical practice. *J Clin Oncol* 32: 2847-2854, 2014.

30. Soyama A, Eguchi S and Egawa H: Liver transplantation in Japan. *Liver Transpl* 22: 1401-1407, 2016.

31. Matsuo Y, Yoshida K, Nishimura H, Ejima Y, Miyawaki D, Uezono H, Ishihara T, Mayahara H, Fukumoto T, Ku Y, Yamaguchi M, Sugimoto K and Sasaki R: Efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis/inferior vena cava tumor thrombosis: evaluation by comparison with conventional three-dimensional conformal radiotherapy. *J Radiat Res* 57: 512-523, 2016.

32. Xi M, Zhang L, Zhao L, Li QQ, Guo SP, Feng ZZ, Deng XW, Huang XY and Liu MZ: Effectiveness of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombosis. *PLoS One* 8: e63864, 2013. 33 Nugent FW, Qamar A, Stuart KE, Galuski K, Flacke S, Molgaard C, Gordon F, Iqbal S, Hunter KU, Hartnett E and Gunturu K: A randomized phase II study of individualized stereotactic body radiation therapy (SBRT) versus transarterial hemobolization (TACE) with DEBDOX beads as a bridge to transplant in hepatocellular carcinoma (HCC). 2017 Gastrointestinal Cancer Symposium; San Francisco, CA, USA, pp. 19-21, 2017.

34. Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, Pollom EL, Caoili EM, Lawrence TS, Schipper MJ and Feng M: Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 34: 452-459, 2016.

35. Salama JK and Milano MT: Radical irradiation of extracranial oligometastases. *J Clin Oncol* 32: 2902-2912, 2014.

36. Park HC, Seong J, Han KH, Chon CY, Moon YM and Suh CO: Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat*

Oncol Biol Phys 54: 150- 155, 2002.

37. Goodman KA, Wiegner EA, Maturen KE, Zhang Z, Mo Q, Yang G, Gibbs IC, Fisher GA and Koong AC: Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78: 486-493, 2010.

38. Hall EJ and Giaccia AJ: Radiobiology for the radiologist. 7th ed. Williams & Wilkins, Philadelphia, Lippincott, USA, 2011.

39. Jang WI, Kim MS, Bae SH, Cho CK, Yoo HJ, Seo YS, Kang JK, Kim SY, Lee DH, Han CJ, Kim J, Park SC, Kim SB, Cho EH and Kim YH: High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 8: 250, 2013.

40. Doi H, Shiomi H, Masai N, Tatsumi D, Igura T, Imai Y and Oh RJ: Threshold doses and prediction of visually apparent liver dysfunction after stereotactic body radiation therapy in cirrhotic and normal livers using magnetic resonance imaging. *J Radiat Res* 57: 294-300, 2016.

41. Doi H, Masai N, Uemoto K, Suzuki O, Shiomi H, Tatsumi D and Oh RJ: Validation of the liver mean dose in terms of the biological effective dose for the prevention of radiation-induced liver damage. *Rep Pract Oncol Radiother* 22: 303-309, 2017.

42. Binkley MS, Trakul N, Jacobs LR, von Eyben R, Le QT, Maxim PG, Loo BW Jr, Shultz DB and Diehn M: Colorectal histology is associated with an increased risk of local failure in lung metastases treated with stereotactic ablative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92: 1044-1052, 2015.

43. Ahmed KA, Caudell JJ, El-Haddad G, Berglund AE, Welsh EA, Yue B, Hoffe SE, Naghavi AO, Abuodeh YA, Frakes JM, Eschrich SA and Torres-Roca: Radiosensitivity differences between liver metastases based on primary histology suggest implications for clinical outcomes after stereotactic body adiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95: 1399-1404, 2016.

44. Jingu K, Matsuo Y, Onishi H, Yamamoto T, Aoki M, Murakami Y, Yamashita H, Kakuhara H, Nemoto K, Sakayauchi T, Okamoto M, Niibe Y, Nagata Y and Ogawa K: Dose escalation improves outcome in stereotactic body radiotherapy for pulmonary oligometastases from colorectal cancer. *Anticancer Res* 37: 2709-2713, 2017.

45. Cox JD, Stetz J and Pajak TF: Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 1341-1346, 1995.

46. Xu ZY, Liang SX, Zhu J, Zhu XD, Zhao JD, Lu HJ, Yang YL, Chen L, Wang AY, Fu XL and Jiang GL: Prediction of radiationinduced liver disease by Lyman normal-tissue complication probability model in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 189-195, 2006.

47. Kim JH, Park JW, Kim TH, Koh DW, Lee WJ and Kim CM: Hepatitis B virus reactivation after three-dimensional conformal radiotherapy in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:

813-819, 2007.

48. Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS and Bagshaw MA: Radiation hepatitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 93: 200-208, 1965.

49. Dawson LA, Ten Haken RK and Lawrence TS: Partial irradiation of the liver. *Semin Radiat Oncol* 11: 240-246, 2001.

50. Withers HR, Taylor JM and Maciejewski B: Treatment volume and tissue tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14: 751-759, 1988.

51. Schefter TE, Kavanagh BD, Timmerman RD, Cardenes HR, Baron A and Gašpar LE: A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 1371-1378, 2005.

52. Olsen CC, Welsh J, Kavanagh BD, Franklin W, McCarter M, Cardenes HR, Gašpar LE and Schefter TE: Microscopic and macroscopic tumor and parenchymal effects of liver stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73: 1414-1424, 2009.

53. Sanuki N, Takeda A, Oku Y, Eriguchi T, Nishimura S, Aoki Y, Mizuno T, Iwabuchi S and Kunieda E: Threshold doses for focal liver reaction after stereotactic ablative body radiation therapy for small hepatocellular carcinoma depend on liver function: evaluation on magnetic resonance imaging with Gd-EOB-DTPA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88: 306-311, 2014.

54. Kim TH, Kim DY, Park JW, Kim SH, Choi JI, Kim HB, Lee WJ, Park SJ, Hong EK and Kim CM: Dose-volumetric parameters predicting radiation-induced hepatic toxicity in unresectable hepatocellular carcinoma patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67: 225-231, 2007.

55. Toramatsu C, Katoh N, Shimizu S, Nihongi H, Matsuura T, Takao S, Miyamoto N, Suzuki R, Sutherland K, Kinoshita R, Onimaru R, Ishikawa M, Umegaki K and Shirato H: What is the appropriate size criterion for proton radiotherapy for hepatocellular carcinoma? A dosimetric comparison of potscanning proton therapy versus intensity-modulated radiation therapy. *Radiat Oncol* 8: 48, 2013.

56. Mizumoto M, Oshiro Y and Okumura T, Fukumitsu N, Numajiri H, Ohnishi K, Aihara T, Ishikawa H, Tsuboi K and Sakurai H: Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: A review of the University of Tsukuba experience. *Int J Particle Ther* 2: 570- 578, 2016.

Специална част.

Локорегионални терапии.

Случаи от практиката.

Аджибадем Сити клиник груп

Клиники: Гастроентерология, Медицинска онкология, Радиология, Инвазивна кардиология, Нуклеарна медицина, Образна диагностика, Жлъчно-чернодробна, панкреатична и обща хирургия, Патоморфология

ЛРТ при първичен НСС

Въведение:

Приложението на локорегионалните терапии като част от лечебния алгоритъм на първичните и метастатични тумори на черния дроб е приоритет на различни специалности и изисква задълбочени познания за физическите характеристики, биологичен ефект, показания, противопоказания, усложнения и проследяване на ефекта от тези методи. Този ефект при различните техники е еквивалент на клетъчна смърт на туморната тъкан (мишена) със запазване на здравият паренхим при минимални странични ефекти. Изборът на един или друг метод изисква селективна експертиза, съобразена с насоките и препоръките на европейските и световни институции, като окончателното решение е консенсус на мултидисциплинарен екип (туморен борд) за всеки един случай. Представените резултати от приложението на различни аблационни, интраартериални, брахиални и с външно облъчване локални терапии са извадка от един специализиран онкологичен център с експерти, работещи в мултидисциплинарен екип и на пациенти от няколко големи онкологични единици с друга локация. Целта на монографичното представяне е да се конкретизират възможностите на различните локорегионални противотуморни терапии със случаи от практиката, съобразени със съвременните

изисквания за тяхното приложение. В част от случаите се прилага комбинирано лечение с различен дизайн при неповлияване, рецидив или прогресия след друго лечение, като нюанс на реалната действителност и извън препоръките и насоките, което е съзвучно с допустимите отклонения от „изчистените“ линии в клиничните проучвания.

Направен е анализ на усложненията от прилаганите, макар и миниинвазивни, аблационни техники и тяхното третиране, като се оценява ролята на гастроентеролога-хепатолог в ролята на изпълнител на част от процедурите (RFA, MWA, PEI) и като член на мултидисциплинарния екип във формат туморен борд.

Локорегионални терапии при първичен чернодробен рак

Първичният чернодробен рак (НСС) е непосредствено свързан с чернодробната цироза и в действителност е най-честа причина за смъртност при пациенти с това заболяване. В този смисъл, НСС се явява като една от водещите причини за смърт от онкологична болест по света.

Ранното откриване на заболяването, с установяване на малък (единичен) тумор в черния дроб със запазен функционален капацитет, предполага (предопределя) радикално (хирургично, аблативно, трансплантация) лечение с (40%) преживяемост повече от 5 години в 75-80% от случаите. В 20-25% от случаите лечението е палиативно, а в около 10% се диагностицира напреднал (терминален) стадий, с преживяемост до 6 месеца.

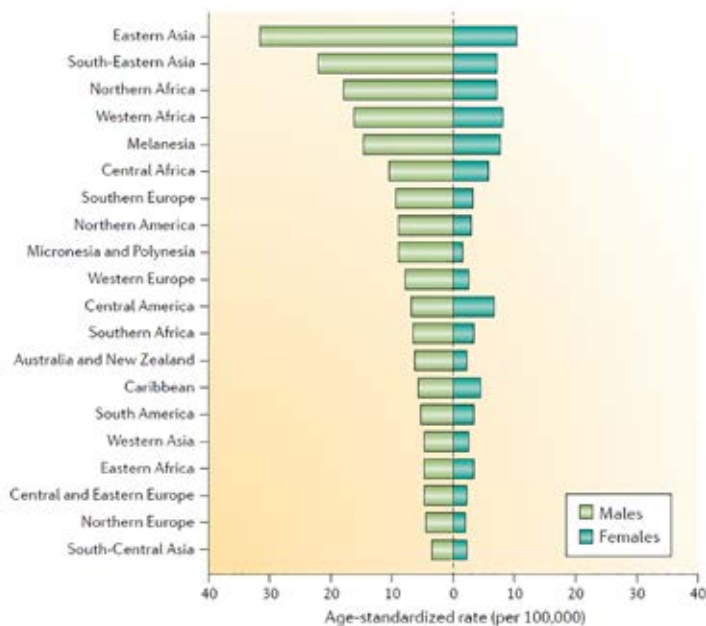
За съжаление, установяването на малък (единичен) тумор в нормален черен дроб е възможно в 10-15% от случаите в реалната ежедневна клинична практика.

Ранното откриване и добрата прогноза при НСС изисква участието на мултидисциплинарен екип и подход от общопрактикуващ лекар, образен експерт, медицински онколог, нуклеарен специалист, лъчетерапевт, патоморфолог, гастроентеролог (хепатолог). Ролята на гастроентеролога в този туморен борд е комплексна и свежда до практическо приложение на познанията за причинно-следствената зависимост на НСС с HCV, HCV инфекцията, хроничната алкохолна

болест, неалкохолният стеатохонепатит, с участие в диагностиката, лечението и проследяването тези пациенти, съобразено с насоките и препоръките на европейските (European Association for Study of the Liver – EASL) и световните (American Association for Study of the Liver - AASLD, Japanese Association for Study of the Liver - JASLD) институции за лечение на заболяването на черния дроб и Европейската (ESMO) и американската (ASCO) онкологични организации.

В световен мащаб, ракът на черния дроб е втората по честота причина за смърт вследствие на чернодробно заболяване (1). Ракът на черния дроб до голяма степен е проблем на по-слабо развитите региони, където през 2012 г. са възникнали 83% (50% в само в Китай) от очакваните 782,000 нови случаи на рак в света. В САЩ е изчислено, че за 2016 са диагностицирани 39,230 нови случаи. Това е петият по честота рак при мъжете и девети при жените. Най-честият тип рак на черния дроб е хепатоцелуларен карцином - (HCC/ХЦК) в > 80% от случаите (фиг.1)

Фиг. 1



Новозаболените в България, по данни за периода 2010 – 2013г., според извадка от Националния онкологичен регистър, по години и пол, показва тенденция за намаляване на броя на диагностицираните, като се запазва съотношението мъже/жени – 3:1 и честота 2.4% .

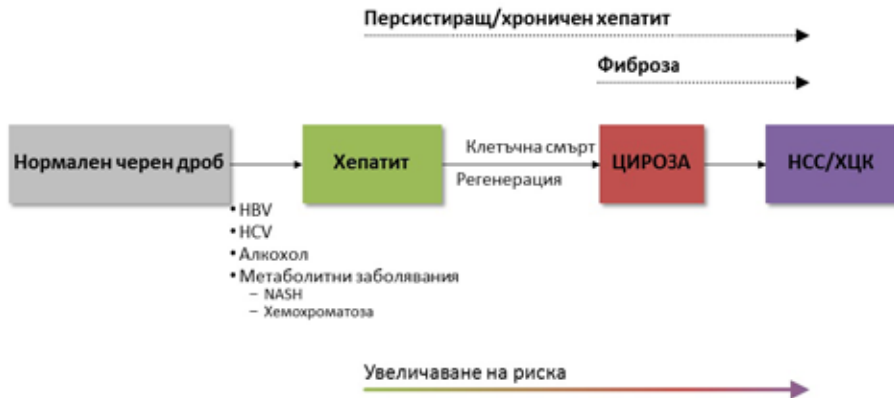
Новозаболели от НСС/ХЦК в България:

- 2010 г - 570 м и 485 ж общо 1055
- 2011 г – 404 м и 202 ж общо 606
- 2012 г – 405 м и 157 ж общо 562
- 2013 г – 383 м и 195 ж общо 578
- 2014 г – 353 м и 196 ж общо 549 – хистологично верифицирани

51%; починали – 31%

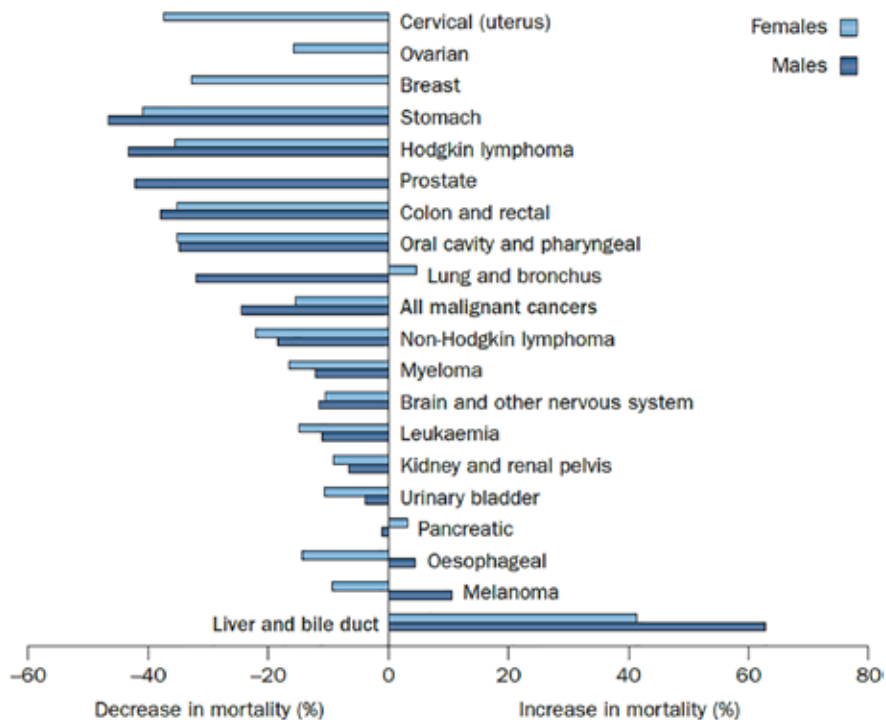
Подобна тенденция се наблюдава и сега, с предположението, че с ликвидирането на хепатит С инфекцията ще се редуцира заболеваемостта, съответно – смъртността от НСС. За съжаление, хепатит В инфекцията, метаболитният синдром, алкохолният и неалкохолният стеатохепатит (ASH, NASH), продължават да са в основата на причинно-следствената зависимост от НСС. Лошата прогноза и ограничените терапевтични възможности са резултат от късното диагностициране (1). На фиг. 2 е показана мултифакторната генеза на НСС с различните етиологични фактори (3,4,5)

Фиг. 2 Мултифакторна патогенеза на НСС/ХЦК



И докато съществува тенденция за намаляване на смъртността при повечето онкологични заболявания, ракът на черния дроб и меланом, бележат повишен ръст на смъртност според статистика на ASCO и поставят НСС на първо място за периода 1990 – 2009г.

Фиг. 3 Тенденция за смъртността на пациенти с различни злокачествени заболявания в САЩ между 1990-2009 (6)



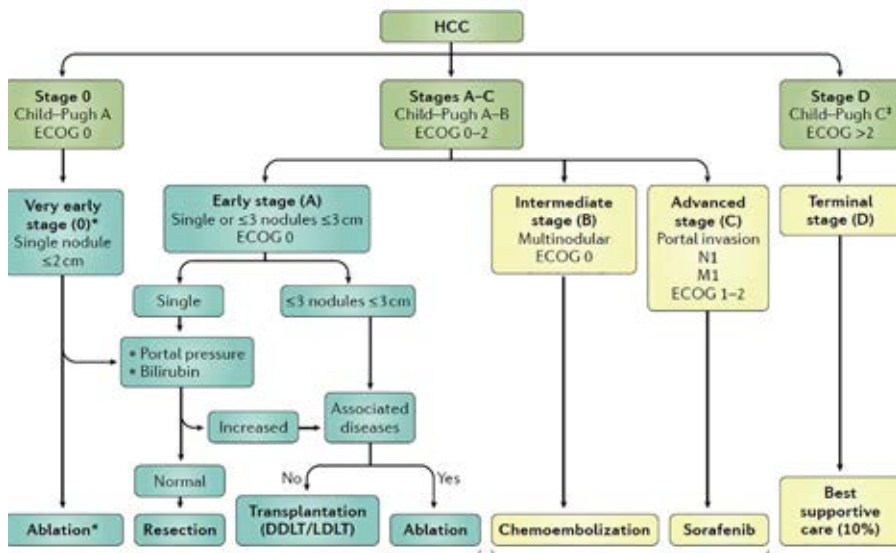
Определено, увеличаването на честотата на НСС е резултат от увеличаването на броя на пациентите с цирроза, в резултат на HBV, ASH, NASH и диабет и по-дългата преживяемост на пациенти с цирроза (6). Навременната диагностика, правилният терапевтичен подход, проследяването, изискват познаване на проблема и прилагането на действия от мултидисциплинарен екип (борг), съобразен със световните насоки и препоръки (фиг. 4)

Фиг. 4 Мултидисциплинарен подход



В този модел на туморен борд, гастроентерологът (хепатолог) е ключовата фигура с теоретични познания и технически умения за диагнозата, лечението на хроничните чернодробни заболявания, вземането на биопсичен материал и прилагането на локорегионалните терапии. Забавянето на диагнозата и комплексната оценка от туморен борд е свързано с лоша прогноза. Отправна точка за правилен подход е стадиращо-терапевтичната класификация на Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), спрегната с препоръките на EASL (7,8) (фиг. 5)

Фиг. 5 Стадиране по BVLC и терапевтична стратегия



Правилната оценка на клиничния стадий, патоморфологичният субстрат на ХСС, извършена своевременно от мултидисциплинарния екип, определят терапевтичния подход (8) (фиг.6)

Фиг. 6 ХСС/ХЦК: настоящи терапевтични подходи



TACE, транскатетерна артериална емболизация; РВА, радиочестотна аблация

Ролята на гастроентеролога като участник в туморния борг е в основата на доказването на заболяването с първоначалната ехографска диагноза, обогатена с всички приложения на Doppler, контрастно-усилената (CEUS) ехография, извършването на прицелна биопсия с хистологична верификация и оригиналното приложение на локорегионалните терапии (радиофреквентна, микровълнова, етанолова) аблации (RFA, MWA, PEI), съобразени със световните и европейските насоки и препоръки. Предизвикателство при НСС са големият брой рецидиви след радикално хирургично лечение и при трансплантирани болни, както и т. нар. интермедиерен стадий на заболяването. В съвременен аспект, препоръките на EASL позволяват отклонение от изискванията на BCLC. Интервенционният гастроентеролог е активният субект, който, в консенсус с другите участници в туморния борг, прилага локорегионалните терапии самостоятелно или съчетано с TACE и системни (таргетни) терапии със Sorafenib, Regorafenib и др. В този смисъл представяме извадка от опита на клиника по гастроентерология в един онкологичен център, като елемент на мултидисциплинарен диагностично-терапевтичен подход при НСС, като част от пациентите са изпратени от други онкологични структури. На табл. 1 избирателно са представени случаи от нашата практика, диагностицирани с всички образни методи (US, СТ, MRI) и хистоморфологично. Терапевтичният подход, дефиниран от туморния борг е съобразен с BCLC класификацията, с вариация в някои случаи, в интермедиерен стадий и проведена комбинирана терапия (резекционна, аблационна, интерартериална, системна).

Брой	Мъже	Жени	Възр.	Хист. +	Цирроза	HBV	HCV	α FP	TACE	RFA	TACE+ RFA	SOR	RFA+ SOR	TACE/SSOR
48	38	10	34-83	40	30	20	9	3.3-555	10	20	5	5	6	2

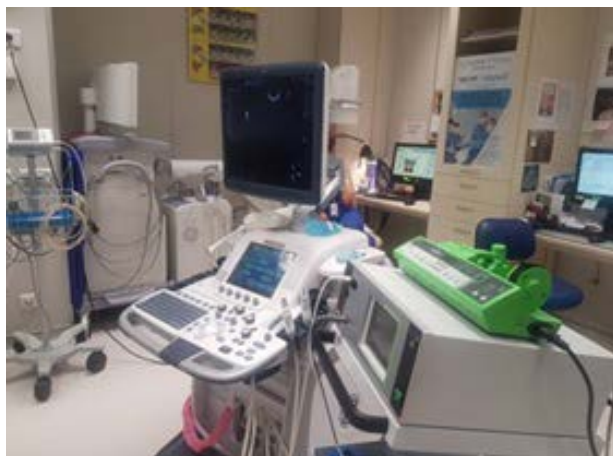
ЛРТ при първичен НСС

На фиг.7 са показани (представени) различните системи за локорегионална терапия на първичните и метастатични тумори на черния дроб, използвани в нашата ежедневна практика.



MWA система (Covidien)

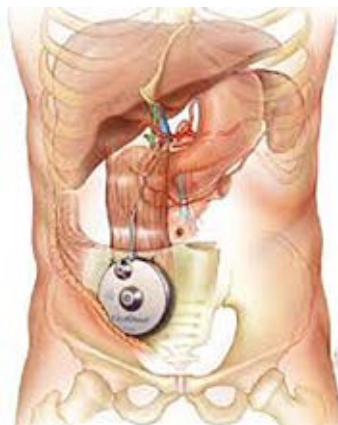
Работна зала с RFA система AMET Integra Berthold/ехографска навигация апарат GE-E9



Селон Olympus биполярна мултиполарна RFA система



Интраартериална инфузионна помпа



Линеен ускорител



PET/CT хибрид GE



Перкутанна етанолова терапия (PEI) прилагаме повече от 30 години, като за първи път използвахме метода в клиника по ГЕ на ВМА през 1984г. при пациент с НСС, с единичен възел в циротичен черен дроб. Методът е лесен за приложение, евтин и възможно изпълним с локална анестезия. Съобразени с BCLC класификационната система, показани за третиране са тумори с размер от 2-3 см, при минимален страничен ефект (най-често болка) особено в зони, локализиращи до термо-чувствителни органи като жлъчен мехур и в близост с чернодробната капсула. Количеството на инжектирания алкохол се определя по формула в зависимост от обема на прицелната лезия. В съвременен план, разполагаме с тънкоиглен вариант с многоотворен работен край с тefлоново покритие и добра видимост за навигационна система с УЗ навигация или “free hands” техника. Фиг. 8

Фиг. 8 УЗТ навигационна система PEI иглена система (с три отвора)

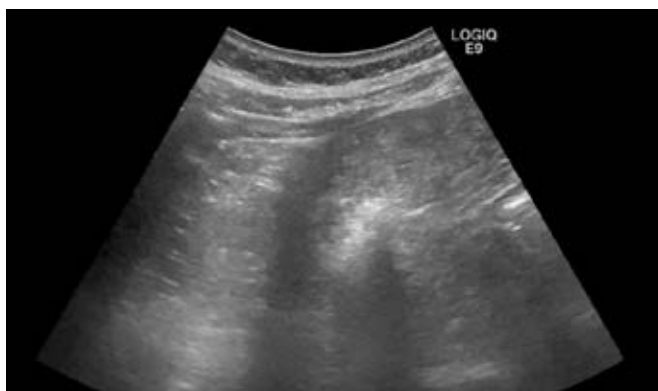


Недостатък на методиката е по-големият брой рецидиви, което налага повтарящи сеанси, а петгодишната преживяемост намалява пропорционално на увеличаването на размера на лезията извън стандарта BCLC 2-3 см.



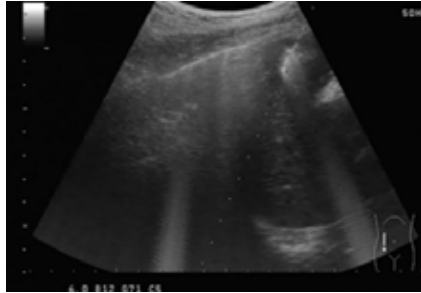
Фиг. 9 PEI

Радиофреквентната терапия (RFA) е най-широко използваната термична терапия и е предпочитана в случаи с ранен НСС, неподходящи за резекционна хирургия и трансплантация. Крайният ефект е съизмерим с PEI при размер на тумора по-малък от 2 см, с по-малък брой процедури и при по-големи тумори. Петгодишна преживяемост се съобщава в 60% от случаите при единични тумори с размер до 5см при пациенти с цироза с Child-A стадий.

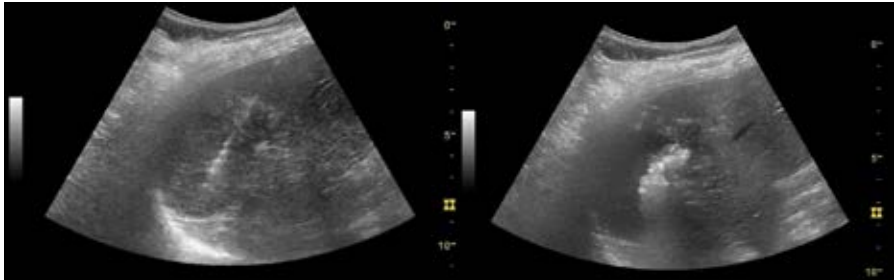


Фиг.10 RFA (монополарна)

Степената на локална туморна прогресия е по-малка, в сравнение с PEI, и е съизмерима с резултатите от резецирани пациенти. В нашата практика прилагаме монополярна RFA система (Berthold, Integra, Amet) с една и две антени (игли) (Фиг. 11) при размер на тумора 2-3 см. При тумори размер 4-5 см предпочитан модел е биполярна мултиполярна Вариант (Olympus Celion) (фиг.12)



Фиг. 11 RFA монополярна мултиполярна вариант с две антени

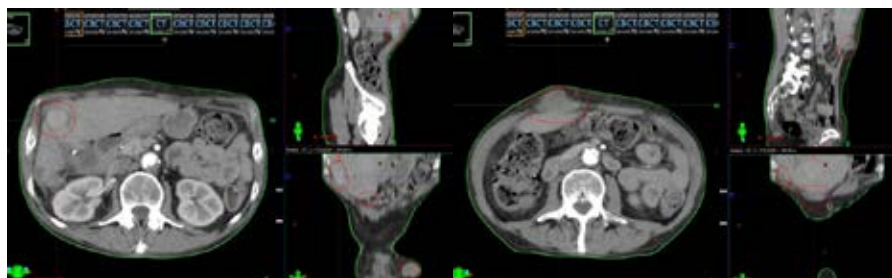


Фиг. 12 Биполярна мултиполярна RFA деструкция

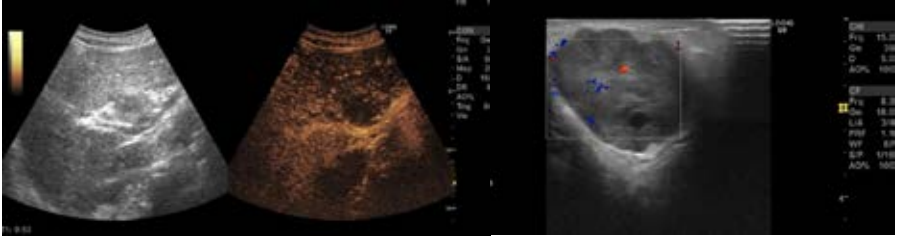
Преобладаващият брой на пациенти с НСС в нашата практика са представители на хетерогенната група в т.н. интермедиерен стадий според BCLC и пациенти с локорегионален рецидив, следрезекционен рецидив и прогресия след RFA, MWA, PEI. При част от пациентите установихме НСС след излекуване от HCV инфекция с ДАА 2 – на фона на компенсирана чернодробна цироза, със запазен чернодробен резерв на черния дроб. Тази сравнително хетерогенна група е предизвикателство и налага строго индивидуален подход, съобразен с насоките и правилата, като в някои случаи решението е комбиниран терапевтичен подход в последователен или едновременен (симултанен) вариант.

Установените резултати, проследени с CEUS, КТ, MRI, PET/CT показват добра преживяемост с приложението на RFA, MWA, PEI самостоятелно и в комбинация с таргетна (Sorafenib, Regorafenib) терапия. По-добре прогностично представени са случаите с вискодиференциран хистологичен вариант в сравнение с нискодиференцираните. Демонстративен е случай с нискодиференциран трабекуларен вариант на НСС, при който след резекция на показан за хирургия единичен възел и развил се рецидив и метастаза в надбъбрек, с последователно приложение таргетни терапии I и II линия (Sorafenib, Regorafenib), имунотерапия с Nivolumab, с последвала RFA, прогресира с вътречернодробни и кожни метастази и последвала симптоматична (спасителна) стереотактична външна телесна терапия (SBRT) (Фиг.13)

Фиг. 13 SBRT (симптоматична спасителна)



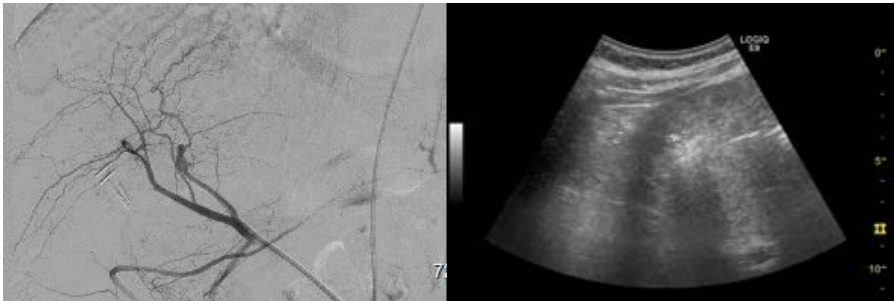
Фиг. 13.1 НСС прогресия след резекция таргетна терапия RFA



Добра преживяемост констатираме при група пациенти в интермедиерен стадий с високодиференциран НСС с комбинирана терапия при рецидив след TACE с RFA + Sorafenib , в отсъствие на прогресия на заболяването на петата година след установяването им.

Фиг. 13.2. TACE
(след Sorafenib прогресия)

Фиг.13.3 RFA след TACE (прогресия)

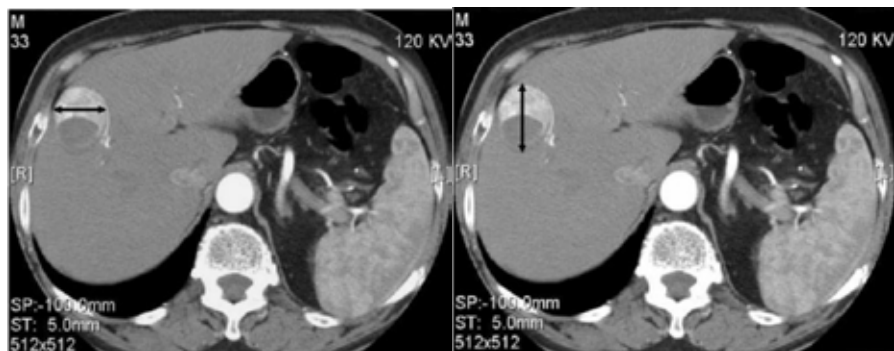


Комбинираният подход на приложение на ЛРТ (RFA, TACE) със системни терапии се споделя от много изследователи в случаите на пациенти в интермедиерен стадий и напреднал стадий (9,10,11).

В един от нашите случаи при рецидив на тумора върху трансплантиран черен дроб след проведена RFA и Sorafenib (случай 3), липсва прогресия при пълен терапевтичен отговор на 10 година след установяване на рецидива.

Не констатираме по-голям ръст на усложнения при комбинирана RFA със системна и TACE терапии в сравнение с моно RFA/MWA техники. В случая с НСС върху трансплантиран черен дроб се разви чернодробен абсцес в аблираната зона, наложил перкутанен дренаж на фона на системна имunosупресия в този случай.

Резултатът от проведените аблативни локорегионални процедури се анализира на база на критериите като оценка на отговора от лечението при солидните тумори, въведени от AASLD (American Association for Study of Liver Diseases). Тези насоки (препоръки) за оценка на терапевтичния отговор, известни като RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), касаят резултатът от КТ(MRI) образното изследване след проведена моноаблативна или комбинирана терапия на таргетната лезия, класифицирана като CR (Complete Response), PR (Partial Resonse), SD (Stable Disease), PD (Progressive Disease). В класическия RECIST тези критерии на отговора се определят от диаметъра на третираната лезия – от пълно изчезване (CR) до частично намаляване (PR), стабилно състояние и прогресия на болестта (PD) (табл. 1) Модифицираният (RECIST) базира терапевтичния отговор на „виталната“ част от лезията след аблация, в зависимост от контрастното усилване в ранна артериална фаза на диагностичното сканиране фиг. 14



Фиг. 14

Table 2 Assessment of Target Lesion Response: Conventional RECIST and mRECIST Assessment for HCC Followin the AASLD-JNCI Guideline

RECIST	mRECIST for HCC
CR = Disappearance of all target lesions	CR = Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions
PR = At least a 30% decrease in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions	PR = At least a 30% decrease in the sum of diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions
SD = Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease	SD = Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease
PD = An increase of at least 20% in the sum of the diameters of target lesions, taking as reference the	PD = An increase of at least 20% in the sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference the

Табл. 1

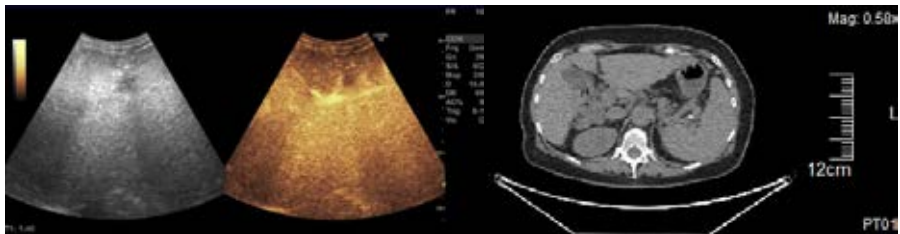
Оценката по RECIST (m RECIST) е особено приложима при пациенти в стадий С за оценка на резултата от таргетна терапия с I, II линия (Sora/Rego) имунотерапия при HCC, при мащабни мултицентрични проучвания SHARP; Asia-Pacific; RESCORE (4,5,6)

В нашата ежедневна дейност, практична, бърза, евтина, лишена от странични алергични ефекти, с голяма доказателствена стойност, алтернатива на оценка от проведена аблативна локорегионална противотуморна терапия е контрастно-усилената ехография (CEUS).

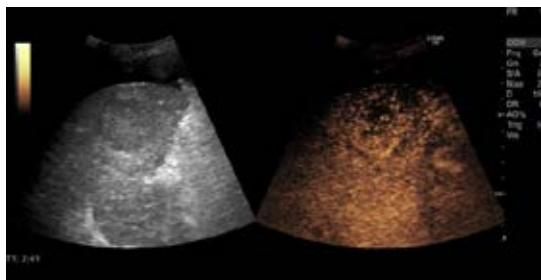
Насоките и препоръките на EUF SMB (2011) и WFSUB (2011) са отправна точка за приложение на CEUS с всички приложения (B-Flow, Doppler CEUS) при оценка на ефекта от приложено аблативно лечение при HCC, включително и след аблативни локорегионални терапии (RFA; MWA; PEI) и TACE.

Случаите от нашата практика показват съизмерими резултати от моно- и комбинирани ЛРТ, оценени с КТ и CEUS (фиг. 15, 16)

Фиг. 15 HCC след RFA(SD)



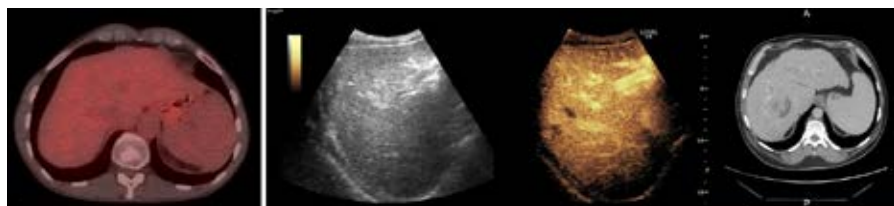
Фиг. 16 HCC CEUS след RFA (PD)



Фиг. 17 HCC – PET/CT

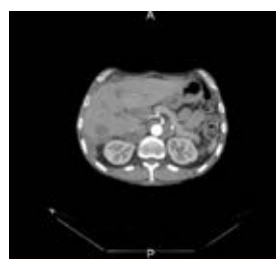
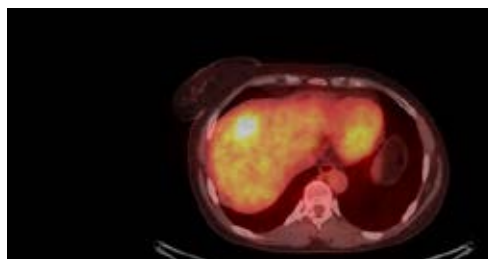
CEUS

CT след TACE+ RFA (SD)



Фиг. 18 HCC (нискодиференциран)
PET/CT след RFA (PD)

CT



В някои от случаите с хистологично доказан от нас HCC сме приложили PET/CT хибридният модел за преаблативна и пост-аблативна оценка за показания и проследяване на ефекта от лечение с RFA. Съобразено с въведената в нашия онкологичен център програма за PET/CT оценка и проследяване на ефекта от RFA при чернодробни тумори, това се отнася само за вариантите с ниска хистологична диференциация при HCC популацията. Методиката е с ограничена въз-

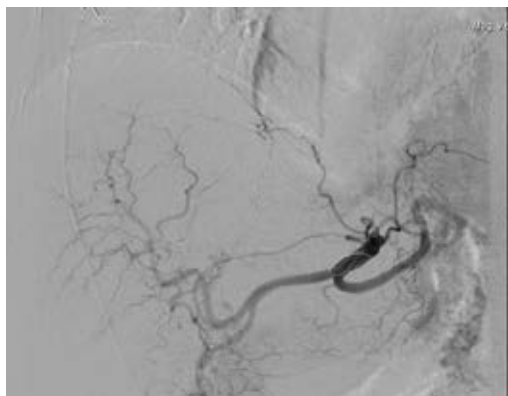
можност при високодиференцираните хепатоцелуларни карциноми. В останалите случаи с ниска клетъчна диференциация PET/CT е метод на избор за първична класификация на НСС по BCLC в едно действие за локална оценка на черния дроб и дисеминация (бял дроб, кожа, надбъбрек, кости) (фиг.13)

При всички пациенти с НСС в интермедиерен стадий (B) по BCLC, преценен от туморен борд е извършена TACE в конвенционален и DEB/TACE вариант. Подборът е направен на база асимптоматично представяне, с големина >3-4 см тумор или мултифокално присъствие, без съдова инвазия, извънчернодробно дисеминиране, при съхранена чернодробна функция. Предизвикателството е наличието на портална тромбоза, считана от повечето изследователи за контраиндикация за TACE. Това касае най-вече случаите с пълна тромбоза, преценени и като абсолютно контраиндицирани за интраартериална локорегионална терапия. Случаите, третирани с TACE в нашия материал са изпълнени в отделение по интервенционална кардиология (ангиология) от екип с голям опит в областта на терапевтичната тромбоемболизационна и селективна тромболитична практика.

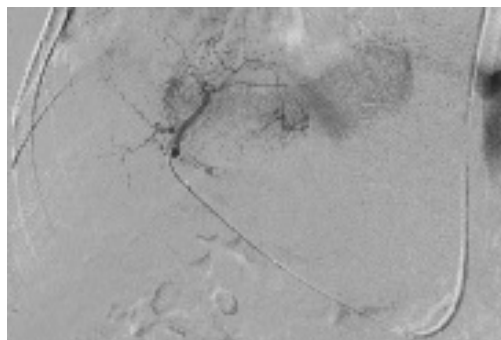
Оригинален е и опитът на екипа на Аджигадем Сити клиник Сърдечносъдов център за тромболитично селективно лечение на портална тромбоза с горномезентериален достъп, в единични случаи, при пациенти с доказана от нас тромбоемболична диатеза и тромбоза на v. portae на фона на генно-мутационен (Jack 3) статус и тромбоза на vena mesenterica superior и vena lienalis.

Съвместната работа с този екип е отправна точка за надеждно изпълнение на TACE при пациенти с НСС и портална тромбоза. Голям е опитът на същия екип с интраваскуларна терапия на AV фистули на черния дроб, аневризма на arteria hepatica и групи AV малформации на чернодробната васкулатура (фиг.19; фиг.20; фиг.21)

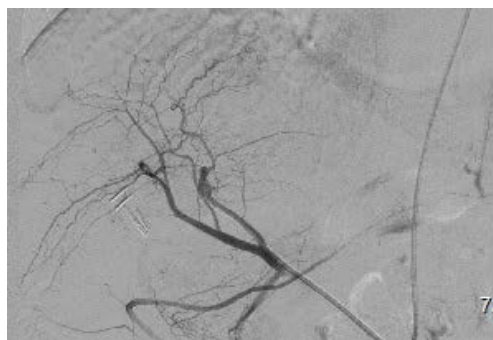
Фиг. 19



Фиг. 20

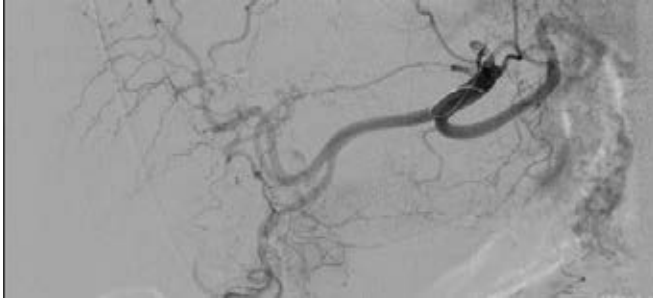


Фиг.21



В серията DEB/TACE лекувани и проследени пациенти, петгодишна преживяемост се установява при идеалните кандидати с един сеанс, при размер на тумора <5см. и до три лезии, при запазена чернодробна функция и отсъствие на придружаващи заболявания (Фиг.22).

Фиг. 22



При пациенти на комбинирана TACE+Sora; TACE+RFA+Sora, резултатите са съизмерими с тези при идеален кандидат без прогресия на заболяването и стабилен статус. При пациенти, третирани с TACE при относително запазване на функционален чернодробен капацитет, е налице увеличен брой на постпроцедурни усложнения, декомпенсация на чернодробната болест, прогресия и преживяемост до 1 година след процедурата. Подобна е статистиката и при такива пациенти, които са на комбинирана химио- или аблативна терапия. При всички 22 пациенти с НСС е приложена DEB-TACE техника с Lipiodol-ultrafluid, Life Pearl-частици + doxorubicin 40mg., epirubicin 50mg., irinotecan 100mg.

Усложненията от извършените локорегионални терапевтични процедури в смисъла на RWA, MWA, PEI и TACE са представени в отделен раздел с оглед на детайлната оценка и анализ, в сравнение с опита на други експертни групи от тази област.

НСС е мултифакторна болестна единица с широк спектър от лечебни техники, в частност – локорегионални, което изисква мултидисциплинарна експертиза от различни специалисти, дислоцирани в съответните отделения.

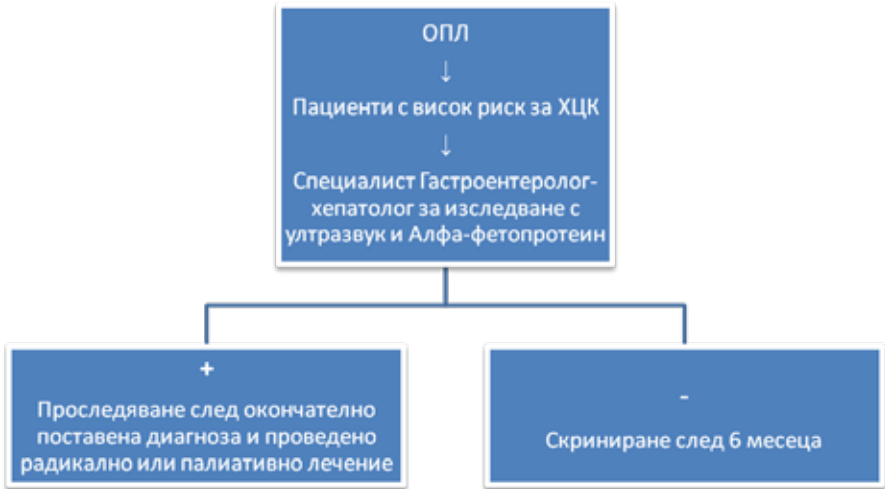
Идеалният туморен борд е представен от чернодробен хирург,

медицински онколог, лъчетерапевт, радиолог, експерт по нуклеарна медицина, патоморфолог, хепатолог (гастроентеролог), специалист по палиативни грижи, медицински психолог, интервенционален ангиолог. Гастроентерологът-хепатолог играе важна роля с познанията за причинно-следствена зависимост, лечението на чернодробната болест (цироза, HCV, HBV), прилагането на част от ЛРТ, проследяването и иницирането на промяна на стратегията. (Табл.2)

Табл.2

Специалист	Роля
Общопрактикуващ лекар (ОПЛ)	- Идентифицира рисковите пациенти - Контролира лечението на съпътстващите фактори
Образен специалист (Рентгенолог, Гастроентеролог)	- Ултразвук, КТ - Магнитно-ядрен резонанс
Гастроентеролог	- Лечение на подлежащата чернодробна болест - Осъществява връзка с хирург, интервенционален специалист, образен експерт, онколог
Хирург	- Хирургично лечение - Трансплантация
Интервенционален гастроентеролог	- Аблационно регионално лечение - ERCP (Ендоскопска ретроградна холангиография)
Онколог	- Противотуморна терапия (Химио- и Лъчелечение)
Специалист Палиативни грижи/ Медицински психолог	- Палиативно, симптоматично лечение

Схематично представен модел, свързан с програмата за скриниране (Фиг. 23)



Лечебната стратегия в симплифициран вариант е представена на фиг. 24

Фиг.24



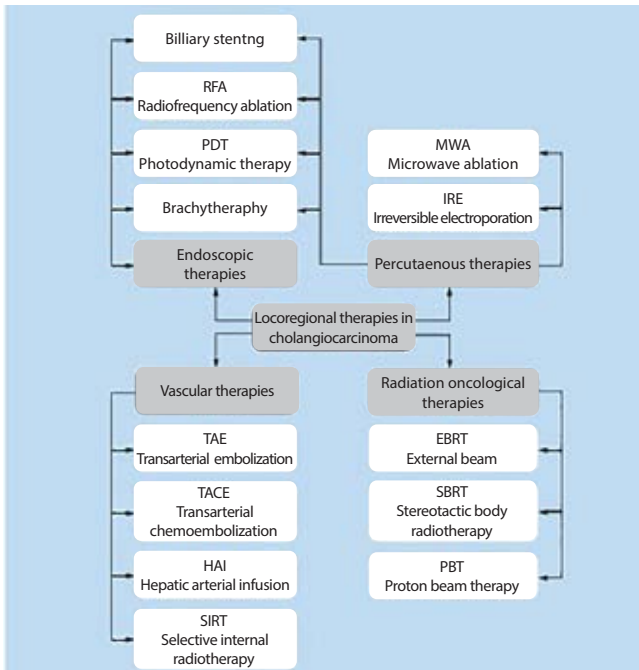
Представените програми за скриниране, диагноза, лечение и проследяване на пациенти с НСС от туморен борд на един комплексен онкологичен център, са съобразени с изискванията, насоките и препоръките на ESSLД, AASLD, ESMO, Българската асоциация на гастроентеролози и хирурзи, в сътрудничество с Българската асоциация по медицинска онкология.

В контекста на локорегионалните терапии при първични чернодробни тумори, предизвикателство за лечение с ЛРТ е вторият по честота след НСС холангиоцелуларен карцином (СС). СС са билиодуктални тумори с произход от жлъчния епител. Класифицирани са като интрахепатални (ИН-СС), перихиларни (тип Клацкин) и дистални екстрахепатални в зависимост от локализацията им върху билиарната васкулатура. СС е рядко срещан в сравнение с НСС, като интрахепаталният вариант, предмет на ЛРТ бележи тенденция на покачване в сравнение с перихиларният и екстрахепатален вариант. ИН-СС, подобно на екстрахепаталният СС, се диагностицира късно в напреднал стадий поради отсъствие на ранна клинична изява и заради агресивната туморна биология. Пациентите, в голямата си част, са с нерезектабилен тумор и често умират до 1 година след диагностициране поради високостепенна билиарна обструкция, развитие на чернодробна недостатъчност и билиарен сепсис. Причините за смърт в повечето случаи са резултат на локалната туморна прогресия с по-рядко далечно метастазизиране. В тези случаи усилията на клиницистите са насочени към прилагане на локорегионален контрол върху прогресията с цел подобряване на преживяемостта. Възприетата от ESMO класификация е показана на фиг. 25

Поради липса на проспективни данни (RCTs) за приложение на повече от изброените ЛРТ при СС, препоръките за тяхното приложение са лимитирани. British Society of Gastroenterology СС Guidelines не препоръчва PDT (Photodynamic Therapy). International Liver Cancer Association Guideliens (2014) не препоръчват приложение на SBRTили HAI при лечение на интрахепаталният нерезектабилен СС въз основа на сегашните данни. TACE, SIRT и RFA са с доказан известен локален туморен контрол, но не се препоръчват като стандартна терапия до доказване на ефективност от мащабни клинични проучвания. ESMO Guidelines (2016) препоръчват SIRT и SBRT след първа линия на хими-

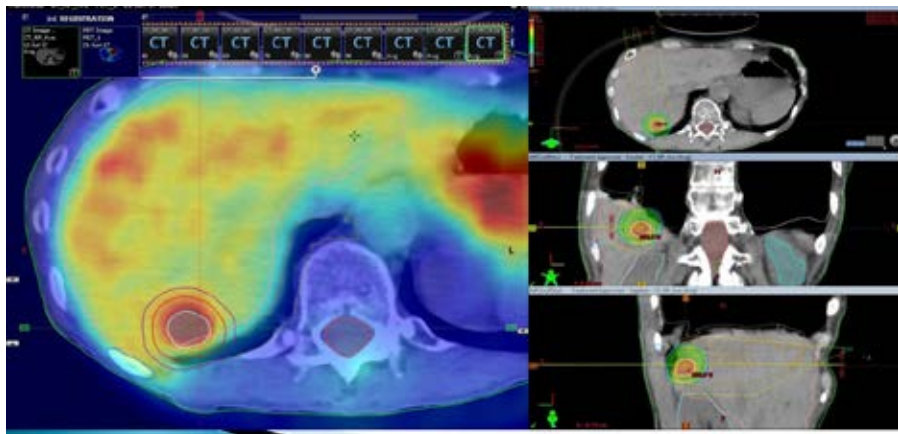
отерапия при нерезектабилен СС. Проучванията не би трябвало да се фокусират само върху категория преживяемост, а също и върху подобряване на качеството на живот, като жизнена част, доказваща ефективността от лечението. В този смисъл нашите резултати от прилаганите ЛРТ са съизмерими с съобщаваните в периодиката по отношение на качеството на живот при нерезектабилен СС (фиг. 26 СС SBRT PD, RFA)

Фиг. 25



SBRT – случаи с СС Клиника по лъчетерапия Аджибagem Сити клиник Младост (АСК Младост)

- Единична фракция 20Gy
- 120% hot spot in ITV
- 4D CT планиране
- Имобилизация с вакуумна торбичка и абдоминална компресия
- IGRT
- Truebeam™ Stx

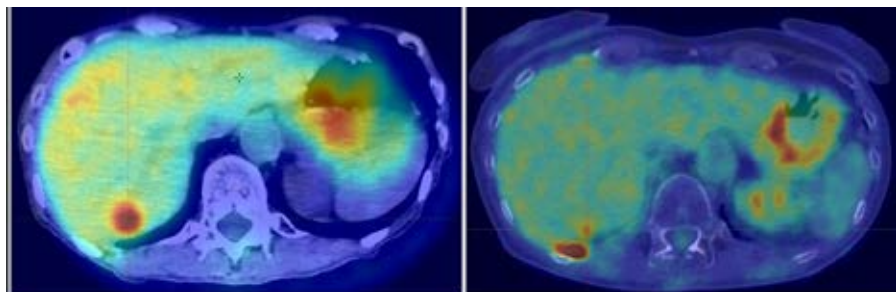


Фиг. 26

Проследяване

Фиг. 27 PET/CT преди SBRT

PET/CT 3 месеца след SBRT



Локална стереотактична терапия при НСС

Приложението на стереотактична радиотерапия при НСС е със значително ограничени възможности, в сравнение с другите ЛРТ (RFA, TACE, WMA, PEI). В исторически аспект, отстъпва значително в локорегионалния терапевтичен алгоритъм поради риска от ради-

ационно-индуцирана чернодробна болест (РИЧБ), резултат на радиационно увреждане на чернодробния паренхим.

Независимо от възможностите на съвременните радиохирургични техники за прицелна терапия с концентрация на висока лъчева доза, препоръките са агресирани за малки тумори <3см, брой на лезиите <3, Child A, категория и обем на извънтуморния паренхим >1000 см³. Това до голяма степен стеснява индикациите за приложение на SBRT при НСС, за разлика от успеха на този модел при метастатичния рак при съхранен чернодробен резерв.

Съотношението на третираните със SBRT пациенти в нашата серия за период от 3 години е 26:6 метастатични към първични тумори на черния дроб. Пациентите със SBRT са 4 с НСС и 2 с ССС (интрахепатален). Случаите с НСС са с Child B и C клас, а тези с ССС след локален пост-резекционен рецидив. Независимо от твърденията на някои колеги за съизмерими резултати, приложението на SBRT в нашия материал е с добър резултат като палиатив при пациенти с изчерпани възможности за хирургия, химио- (имунотерапия), с дисеминация на процеса в надбъбрек, кожа, лимфен възел, с Child B и C клас. (фиг.13). Постигнат е добър локален контрол при пациент с интрахепатален холангиоцелуларен карцином след резекция и локална туморна прогресия (фиг. 26). Приложените дози от колектива по лъчелечение са 3 x 16 Gy и 5 x 10 Gy. Скенерите за планиране на лъчелечението са с абдоминална компресия и 4D за максимално ограничение и следене на подвижността и за еднакво възпроизвеждане. Използван е интравенозен контраст при сканирането с висока скорост - 4-5 мл/сек на 78-80 мин.

Библиография

1. Llovet JM et al. Hepatocellular carcinoma, *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Apr 14;2:16018. doi: 10.1038/nrdp.2016.18
2. El-Sebag HB, *Gastroenterology* 2004;126:460-8.
3. Rivenbark AG, Coleman WB. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2309-12. 2. Thorgeirsson S, Grisham JW. *Nat Genet*. 2002;31:339-46. 3. Wang XW, et al. *Toxicology*. 2002;181-182:43-7.
4. Thorgeirsson S, Grisham JW. *Nat Genet*. 2002;31:339-46. 3. Wang XW, et al. *Toxicology*. 2002;181-182:43-7
5. Koike K. *Hepatol Res*. 2005;33:145-50
6. Llovet JM et al. Advances in targeted therapies for hepatocellular carcinoma in the genomic era. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Jul;12(7):408-24. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.103. Epub 2015 Jun 9.
7. Hyder et al, *J Am Coll Sur* 2013
8. Llovet JM, et al. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:698–711 Verslype, et al. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):vii41–8
9. Transarterial chemoembolization and sorafenib in hepatocellular carcinoma. Giuseppe Cabibbo, Silvia Tremosini, Giovanni Galati, Giancarlo Mazza, Gennaro Gadaleta-Caldarola, Giuseppe Lombardi, Michela Antonucci & Rodolfo Sacco
10. Combination therapy of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization in recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy compared with single treatment. Wei Yang, Min Hua Chen, Mao Qiang Wang, Ming Cui, Wen Gao, Wei Wu, Jin Yu Wu, Ying Dai, Kun Yan
11. Combination Therapy of Radiofrequency Ablation and Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. Tang C, Shen J, Feng W, Bao Y, Dong X, Dai Y, Zheng Y, Zhang J.
12. Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF, et al. The EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical practice of contrast enhanced ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med*. 2012;33(1):33–59.
13. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver -Update 2012. In: *Ultraschall in Med* 2013; 34 (1), S. 11–29.

Специална част. Локорегионални терапии, прилагани при метастатични чернодробни тумори

Черният гроб е основна органна територия за локализация на метастази с първичен произход от групи органи. Колоректалният карцином е модел за терапевтичен подход, с висок индекс на метастазиране в черния гроб и необходимост от бърза реакция за адекватен избор на лечение.

Ракът на гърдата, който е на първо място като малигнено присъствие при жените в САЩ и на второ като причина за смърт, в 50% метастазира в черен гроб.

Гастроентеропанкреасните (ГЕП) невроендокринни тумори са хетерогенна малигнена група, с тенденция за нарастване и с висок индекс на метастазиране в черния гроб и преобладаващ брой на нискодиференцираните варианти с бърз растеж и размножаване на клетъчния потенциал (Ki – 67 > 20%) определени като б-3 степен.

Ракът на панкреаса е на път да стане вторият като причина за смърт от злокачествено заболяване, независимо че представлява 3-4% от новорегистрираните карциноми, с висок потенциал за чернодробно метастазиране и малък процент за резектабилност на първичното огнище.

Очният увеален меланом, с чернодробно метастазиране е голямо предизвикателство за адекватен избор на терапевтичен подход, независимо от забележителния напредък с новите представители на таргетна и имунотерапия при меланомната болест.

Тези няколко малигнени представителства са отправната точка за изработване на правила за приложение на различни терапевтични методи като локорегионални при метастатичната чернодробна болест в различна последователност със системната терапия, базирана на експертен консенсус:

Locoregional surgical and interventional therapies for advanced

colorectal cancer liver metastases: expert consensus statement

Eddie K. Abdalla , Todd W. Bauer , Yun S. Chun , Michael D'Angelica , David A. Koob & William R. Jarnagin

Aggressive Locoregional Treatment Improves the Outcome of Liver Metastases from Grade 3 NET

G Shunda Du, MD, Jianjiao Ni, MD, Linqian Weng, MD, Fei Ma, MD, Shaohua Li, MD, Wenze Wang, MD, Xinting Sang, MD, Xin Lu, MD, Shouxian Zhong, MD, and Yilei Mao, MD, PhDastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors

Locoregional therapy of locally advanced breast cancer: a clinical practice guideline

M. Brackstone md, G.G. Fletcher msc, I.S. Dayes md msc, Y. Madarnas md,

S.K. SenGupta md, S. Verma md, and Members of the Breast Cancer Disease Site Group

Current therapeutic strategies for advanced pancreatic cancer: A review for clinicians

Rosella Spadi, Federica Brusa, Agostino Ponzetti, Isabella Chiappino, Nadia Birocco, Libero Ciuffreda, Maria Antonietta Satolli

Съобразяването с насоките на NCCN, ESMO и другите онкологични институции, решението за избор на лечебна стратегия, е право на мултидисциплинарен екип (туморен борд) с отговор на въпросите, свързани с конкретиката на чернодробното метастазиране и специфичния туморен генезис:

- Хирургично лечение (симултанна резекция, стагираща резекция, униполарна резекция, биполарна резекция, трансплантация

- Локорегионална нехирургична терапия - ?

Хетерогенни групи:

- Различна биология на тумора
- Диференциация
- Физически статус (PS)
- Хирургия?
- Химиотерапия?
- Първична локализация (колон/ректум, гърда, панкреас, стомах, простата, GIST, NET)

Изборът е затруднен поради хетерогенният характер на отдел-

ните представители на метастазиране извън контекста на рандомизираните проучвания и е зависим от клиничният опит и екипната експертиза.

На табл. 1 са представени прилаганите ЛРТ от нашия екип, с акцент не-хирургичните и без IE и HIFU. Случаите с HAI са от СБА-ЛО – Дървеница, SIRT-третираните пациенти (2 на брой) са от групата на Acibadem(болница Маслак в Истанбул). Прилагането на IRE (Irreversible Electroporation) не се практикува в България и съобщените резултати имат литературна стойност от проучване.

Табл. 1

- Radiofrequency ablation (RFA)
- Microwave ablation (MWA)
- Percutaneous Ethanol Injection (PEI)
- Hepatic Artery Infusion (HAI)
- Transarterial Hemoembolization (TACE)
- Selective Internal Radiotherapy (SIRT)
- Stereotactic Body Radiation Therapy (STBRТ)
- High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)
- Irreversible Electroporation (IE)

Индикациите за приложение на ЛРТ, представени на табл.2 са схематичен еквивалент на идеален кандидат, което се отнася за RFA, MWA, PEI и TACE по отношение на размер, брой, съдова инвазия, в контекста на монотерапия. Сценарият е различен при комбинирано лечение в съответна последователност – адювантна химиотерапия, хирургична резекция; RFA; TACE; SIRT.

Табл.2

УЗТ (CEUS, В-Flow, Doppler, EUS) Брой лезии < 3
MRI, CT (мултидетекторни) Размер на тумора - < 5 см
PET-CT Съдова инвазия (0)
 Екстрахепатално разпространение (0)
 PS (1-2)
 Специфична симптоматика (NET)
 Резидуален чернодробен обем > 50%

Изпълнител – Радиолог? Гастроентеролог? Решение – Туморен борг!

В нашата практика, изпълнител на термичните аблации е гастроентеролог, на TACE – инвазивен кардиолог, външно облъчване (SBRT) от радиолог, HAI от медицински онколог в копродукция с хирург, който имплантира интра-артериалната инфузионна помпа. Схематично са представени вариантите на поставената цел с приложение на ЛРТ и категориите на резултатност:

* Цели:

- Тотална туморна некроза
- Редукция на туморният обем и количество метастази
- Downsizing → Downstaging → резекция

↓
трансплантация (NET, CLRM) Критерии от Милано
(O'Grady; Iwatsuki 1988г.)

Резултати: OS (Overall survival)

TTP (Time for Tumor Progression)

TR (Tumor Recurrence)

Lifestyle (Качество на живот)

Крайната цел е постигане на пълна туморна некроза. В случаи на комбинирана с химиотерапия стратегия, ЛРТ е стъпка с резултат редукция на броя и обема на метастатичните лезии. Тази редукция променя стадият на онкологичната болест и от непоказани за хирургично лечение се трансформират в резектабилни и трансплантабилни, съобразно критериите за такъв подход.

Този алгоритъм моделира стратегията на експертната група за последователност (едновременност) на приложение и проследяване, с отговорност на всеки един участник в туморния борд.

На фиг. 1 е показан общ план апаратният ресурс на нашия онкологичен център за приложение на различните ЛРТ с изпълнител гастроентеролог, инвазивен кардиолог (ангиолог), лъчетерапевт, нуклеарен експерт и образен специалист.

Фиг. 1



Представителната извадка на извършените ЛРТ при метастатичен черен дроб в нашата серия показва преобладаване на топлинните техники (RFA, PEI, MWA) пред TACE, SBRT и HAI в съотношение 10:1

RFA	Microwave;	PEI	TACE	SBRT	HAI
205	25	26	25	26	24

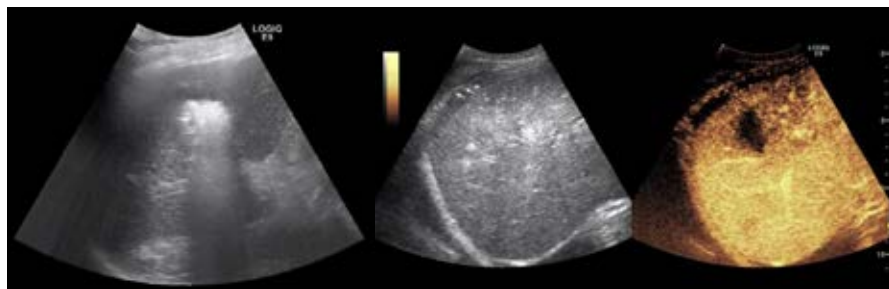
Критериите за приложение на един или друг метод са идентични по отношение на брой, размер на лезиите, физическо състояние, извън-чернодробна дисеминация, съдова инвазия и функционален паренхимен резерв на черния дроб. Крайният резултат с положителен ефект е тотална туморна некроза с минимални нежелани реакции, минимален риск от рецидив, с удължена преживяемост и намалена смъртност. Тези показатели са съизмерими при различните ЛРТ, като при термичните аблационни процедури се постига ефект в реално време, най-често с ехографска навигация, с по-голяма възможност за повтаряемост при отсъствие на лъчево индуцирани усложнения и значително по-ниска цена. Комбинираното приложение с химио-, таргетна и имунотерапия е с по-малък риск от усложнения от хематологичен и общоинтоксикационен тип. Работата в тясно сътрудничество с експерти от туморния борд като непосредствени изпълнители на аблативните техники, съобразени с препоръките и насоките за при-

ложение, обогатява експертизата, особено в случаите на комбинирана едновременност или последователност. Профилът на първичната локализация на малигнения процес като честота е дебело черво, гърда, НЕТ, меланом и приложението на ЛРТ при тези тумори е съобразено със световният консенсус, с акцент RFA, PEI, MW и TACE. Приложението на SBRT в нашия център се отнася за единични метастази в черния дроб с първична локализация на тумора при 9 – в колон, ректум и сигма, при 6 – в гърда, при 3 – в бял дроб и по една първична локализация в тимус, стомах, пикочен мехур, панкреас, яйчник, матка и простата.

Образната оценка на резултата от всяка една аблационна техника КТ, MRT, PET/CT, според онкологичния протокол е RECIST системата. RECIST критериите съответстват на напълно отговорили (CR), частично отговорили (PR), стабилна болест (SD), прогресивно заболяване (PD). Извън протокола на онкологичната общност е проследяването на ефекта от ЛРТ с контрастно-усилена ехография (CEUS), в съответствие с консенсус на EFSUMB (WFSUMB) от 2011г.

Фиг. 2 RFA Колоректална чернодробна метастаза (CRLM)

Фиг.3 MWA (CEUS) Туморна некроза мета от панкреас след операция по Whipple. Пост-процедурен перихепатален билком



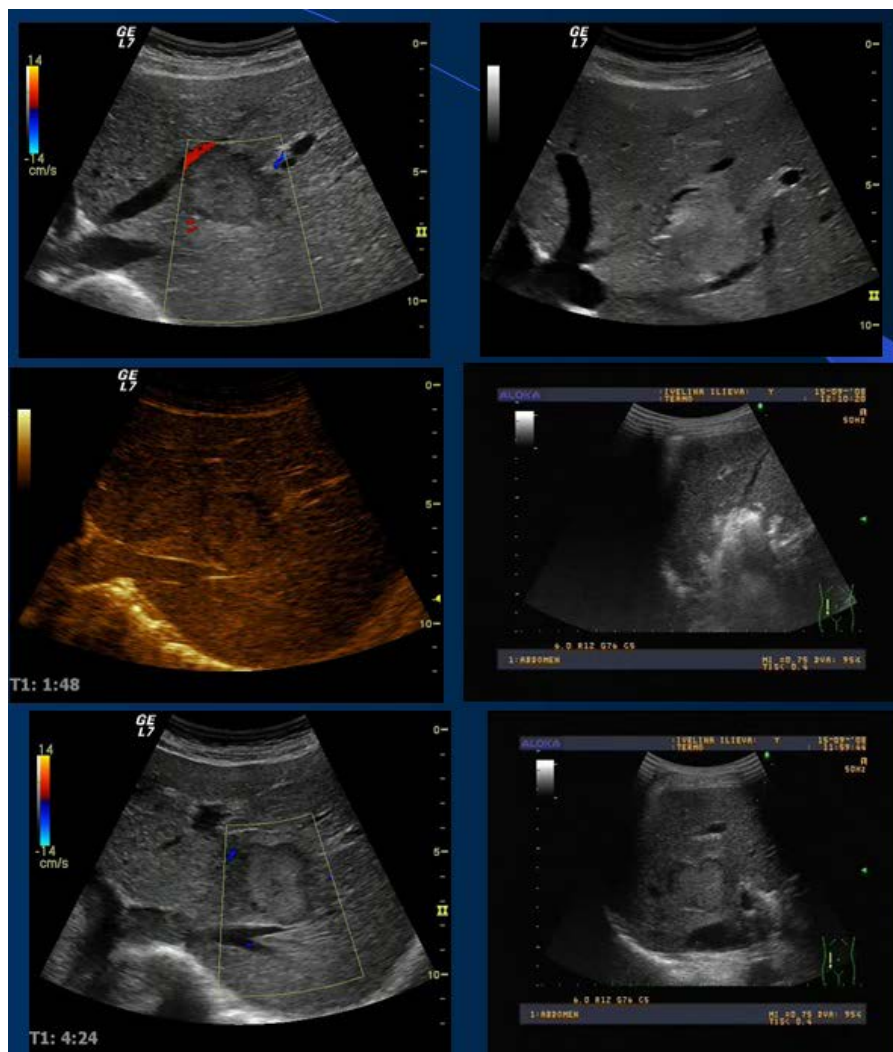
Фиг. 4 RFA мета (NET) V сегмент (газов артефакт)



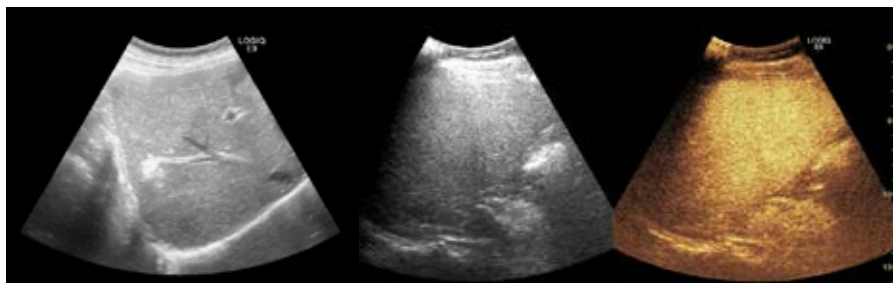
Фиг. 5 MWA/мета от карцином на гърда (BCLM)



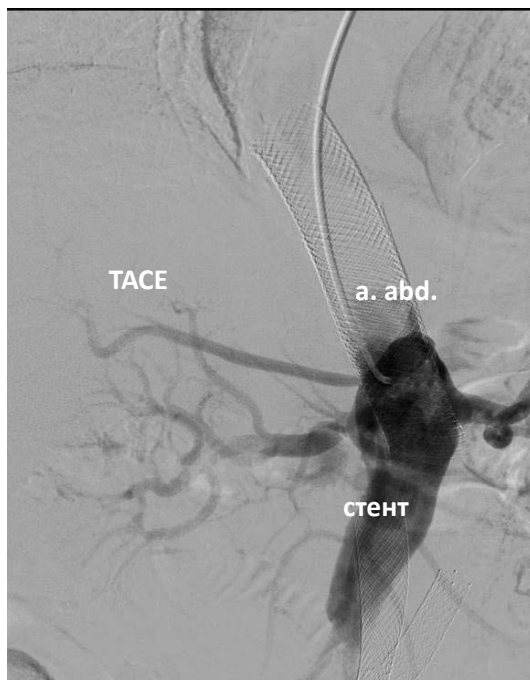
Фиг. 6 RFA(BCLM) CEUS проследяване в реално време



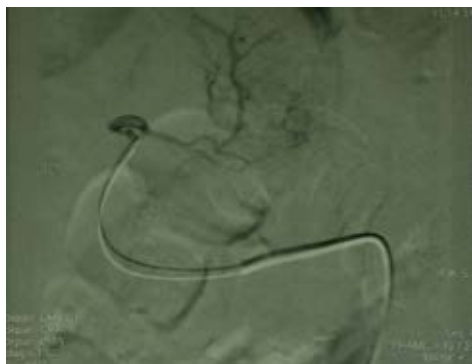
Фиг. 7 PEI (BCLM) CEUS проследяване (некроза) в реално време



Фиг. 8 TACE (CCLM) + аневризма на абдоминална аорта с метален стент



Фиг. 9 TACE мета от стомашен карцином

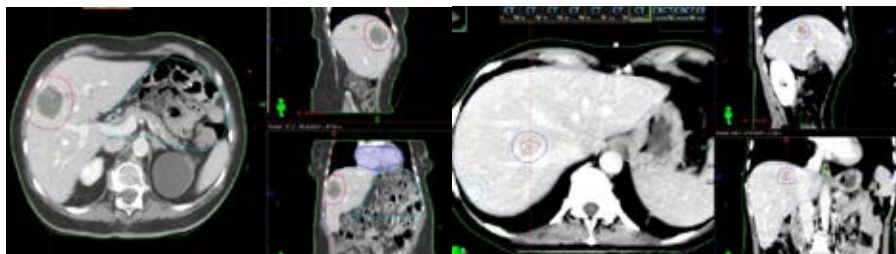


Фиг. 10 TACE CT – ангио



Фиг. 11 SBRT (Външно облъчване) мета от яйчник карцином (пълна некроза)

Фиг. 12 SBRT мета от малигнен меланом (пълна некроза)



Приложени дози на облъчване 3x16 Gy и 5x10 Gy. Планиращи скенери с абдоминална компресия и 4D с максимално ограничаване на дишане. Използван контраст с висока скорост – 4-5 мл./сек. на 70-80 секунда.

Чернодробна интраартериална химиотерапия (НАИ) като АРТ при чернодробни тумори

Препоръките на NCCN(National Cancer Comprehensive Network) за помпена инфузия на химиотерапевтичен агент през чернодробната артерия се отнася най-вече за чернодробни метастази от колоректален карцином (CRC) и само в избрани случаи – с първичен интрахепатален холангиокарцином в клинични проучвания. Не се препоръчва при ограничени в черния дроб и показани за чернодробна резекция като първа линия на терапевтична опция. Може да се приложи като последваща адювантна, със системна терапия, или самостоятелна системна терапия. NCCN дискутира нарастваща популярност за по-ранно стартиране на НАИ при пациенти, първоначално нерезектабилни и непровеждали стандартна химиотерапия. Идеята е прогностична конверсия от нерезектабилна – в резектабилна метастатична чернодробна болест (14-23). Европейската асоциация по медицинска онкология (ESMO), в текущ порядък, не препоръчва НАИ.

Независимо от липсата на консенсус на двете институции, НАИ е преминала един дълъг период на усъвършенстване на хирургичните техники по отношение на имплантация на инфузионни помпени

системи, успоредно с откриване на нови химиотерапевтични агенти. Бъдещето на НAI е обнадеждаващо с включване в проучвания на комбинирани режими на лечение, особено целящи конверсия на метастатичната болест от нерезектабилна – в резектабилна. Нюанси оправдават включването на НAI в терапевтичния алгоритъм на ЛРТ при метастатичната чернодробна болест с колоректален произход, като опит с методиката и мониторинга на пациентите споделя колектив от СБАЛО Дървеница София.

Чернодробна интраартериална химиотерапия при метастатичен колоректален карцином с чернодробни метастази

Чернодробното метастазиране се наблюдава при повече от половината от пациентите с колоректален карцином. Резецирането на чернодробните лезии при олигометастатично заболяване може да доведе до една по-дълга преживяемост. Въпреки това повечето от пациентите се диагностицират първично метастазирани с нерезектабилно чернодробно ангажиране или следоперативно се наблюдава релапс на чернодробните лезии. Чернодробната интраартериална терапия (НAI) доставя високи дози на цитотоксични агенти директно към чернодробните лезии с минимална системна токсичност. Напредъкът в хирургичните техники, разработването на напълно имплантируеми помпи и модификацията на лекарствени режими намаляват усложненията и подобряват поносимостта за пациента(15) (фиг.1).

Фиг. 1



Редица рандомизирани проучвания, сравняващи НАИ със системна химиотерапия, са показали по-висок процент на повлияване, забавяне на времето до прогресия на чернодробните лезии при нерезектабилно заболяване, което респективно резултира в по-дълга обща преживяемост, а при отделни пациенти и до последващи чернодробни резекции и продължителен период свободен от заболяване(13,17).

Концепцията за регионална химиотерапия за чернодробни метастази чрез чернодробна интраартериална химиотерапия се основава на няколко принципа. Първо, туморните клетки от гастроинтестинални злокачествени заболявания, особено колоректален карцином (КРК), се разпространяват хематогенно през порталната циркулация, което прави черния дроб първото място на метастази при повечето пациенти. Като се има предвид възможното стъпаловидно разпространение на рак от първичната локализация към черния дроб, а от там към други органи, директното лечение на чернодробните метастази може да предотврати разпространението на туморни клетки към други органи. Второ, след като чернодробните метастази нараснат над 2–3 mm, те получават кръвоснабдяване от чернодробната артерия, докато нормалните хепатоцити се перфузират предимно от порталната циркулация. Така инфузията на химиотерапия чрез чернодробната артерия може да доведе до токсични нива в туморните клетки, като така се намалява токсичността към нормалния чернодробен паренхим. Трето, екстракцията на лекарство от чернодробната артериална циркулация чрез ефекта на първото преминаване, може да доведе до високи локални концентрации и минимална системна токсичност.

Флуоропиримидините са ѝ най- често използваните медикаменти, прилагани чрез НАИ, както и комбинацията им с Левковорин, Оксалиплатин, Иринопекан, таргетни агенти, както при стандартната химиотерапия с интравенозно приложение. В опит да се предотврати екстрахепатална прогресия, се провеждат и комбинации от НАИ със системна химиотерапия.

За едни от основоположниците на чернодробната интраартериална терапия се смятат сестрите Кемени- Нанси и Маргарет, които провеждат редица проучвания, както на различни комбинации от интраартериално приложени медикаменти, така и на комбинации от

интраартериална и системна химиотерапия (39).

При чернодробната интраартериална химиотерапия се наблюдава съществено понижаване на системните нежелани лекарствени реакции на прилаганите медикаменти, като загене, повръщане, миелосупресия и периферна невропатия, което се обяснява с ниските нива на разсейване на медикамента към системното кръвообращение и предимно чернодробната бионаличност. Самата НАІ има уникална токсичност, включително химичен хепатит, язва на стомаха или дванадесетопръстника и билиарна склероза, честотата на които могат да бъдат намалени чрез добавянето на дексаметазон към лечението. От съществено значение при приложение на интраартериални химиотерапевтици е редовно проследяване на чернодробните показатели по време на терапията и модифициране на прилаганата дозата спрямо получените резултати.

Важно е да се уточни, че приложението на чернодробна интраартериална химиотерапия се провежда в специализирани центрове, в контекста на мултидисциплинарен екип, който включва експерти в хепатобилиарната хирургия, медицинската онкология, интервенционалната радиология, обучени медицинските сестри и нуклеарни медици.

НАІ в комбинация със системна терапия трябва да се обмисли при пациенти с КРК с неоперабилни чернодробни метастази, които са прогресирали при системно лечение на първа и втора линия. В допълнение, чернодробната интраартериална химиотерапия е приемлива като лечение от първа линия при пациенти с първично неоперабилни чернодробни лезии (40). НАІ не се препоръчва при екстрахепатална болест извън контекста на клиничното изпитване. Химиотерапията с чернодробно интраартериално приложение в комбинация със системна терапия е опция за избрани пациенти с КРК с резецирани чернодробни лезии (57).

Схеми на чернодробна интраартериална химиотерапия при колоректален карцином с чернодробни метастази

1. Приложение на интраартериален моно- флуорурацил (3-6 курса)
 - Fluorouracil – 250mg/m², интраартериален порт (I.A.P.), дни 1-5
 - Повторение на 28 дни.
2. Интраартериално приложение на Leucovorin+ Fluorouracil (3-6 курса)
 - Leucovorin – 20 mg/m², I.A. P, дни 1-5
 - Fluorouracil – 250 mg/m², I.A.P, дни 1-5
 - Повторение през 28 дни.
3. Интраартериално приложение на De Gramont (3-6 курса)
 - Leucovorin – 200 mg/m² I.A.P. 2-часова инфузия, дни 1 и 2
 - Fluorouracil – 400 mg/m² I.A.P. болус, дни 1 и 2
 - Fluorouracil – 600 mg/m² I.A.P. 22-часова инфузия, дни 1 и 2
 - Повторение през 14-21 дни.
4. Интраартериално приложение FOLFOX4 (3-6 курса)
 - Oxaliplatin – 85 mg/m² I.A.P. 2-часова инфузия, ден 1
 - Leucovorin – 200 mg/m² I.A.P. 2-часова инфузия, дни 1 и 2
 - Fluorouracil – 400 mg/m² I.A.P. болус, дни 1 и 2
 - Fluorouracil – 600 mg/m² I.A.P. 22-часова инфузия, дни 1 и 2
 - Повторение през 14-21 дни.
5. Интраартериално приложение на FOLFIRI (3-6 курса)
 - Irinotecan – 180 mg/m² I.A.P. 30-минутна инфузия, ден 1
 - Leucovorin – 400 mg/m² I.A.P. 2-часова инфузия, ден 1
 - Fluorouracil – 400 mg/m² I.A.P. болус, ден 1
 - Fluorouracil – 2400 mg/m² I.A.P. 46-часова инфузия
 - Повторение през 14-21 дни.
6. Интраартериално приложение FOLFOX4 + Panitumumab (при тумори с RAS WT)
 - FOLFOX4 (виж т. 4),
 - Panitumumab – 6 mg/kg I.A.P., ден 1
 - Повторение през 14- 21 дни.

7. Интраартериално приложение FOLFOX4 + Cetuximab (при тумори с RAS WT)
 - FOLFOX4 (виж м. 4),
 - Cetuximab – 400 mg/m² IA.P. последвано от 250 mg/m² IA.P. седмично
 - Повторение през 14- 21 дни.
8. FOLFIRI + Panitumumab (при тумори с RAS WT)
 - Irinotecan – 180 mg/m² IA.P. 30-минутна инфузия, ден 1
 - Leucovorin – 400 mg/m² IA.P. 2-часова инфузия, ден 1
 - Fluorouracil – 400 mg/m² IA.P. болус, ден 1
 - Fluorouracil – 2400 mg/m² IA.P. 46-часова инфузия
 - Panitumumab – 6 mg/kg IA.P., ден 1
 - Повторение през 14- 21 дни.
9. FOLFIRI + Cetuximab (при тумори с RAS WT); FOLFIRI (виж м. 5)
10. Cetuximab – 400 mg/m² IA.P. последвано от 250 mg/m² IA.P. седмично
11. Повторение през 14 -21 дни.

Комбинирани схеми на системна и чернодробна интраартериална химиотерапия при колоректален карцином с чернодробни метастази

1. Интраартериално приложение на Oxaliplatin и интравенозен De Gramont (3-6 курса)
 - Oxaliplatin – 125 mg/m² IA.P. , 2 часова инфузия, ден 1
 - Leucovorin – 200 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1 и 2
 - Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, дни 1 и 2
 - Fluorouracil – 600 mg/m² I.V. 22-часова инфузия, дни 1 и 2 (вариант 1)
 - Fluorouracil – 2400 mg/m² I.V. 48-часова инфузия, дни 1 и 2 (вариант 2- модифициран De Gramont)
 - Повторение през 21 дни.
2. Интраартериално приложение Oxaliplatin + интравенозни Leucovorin + Fluorouracil +/- Cetuximab (при тумори с RAS WT) (3-6 курса)

- Oxaliplatin – 125 mg/m² I.A.P. 2-часова инфузия, ден 1
- Leucovorin – 200 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1 и 2
- Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, дни 1 и 2
- Fluorouracil – 600 mg/m² I.V. 22-часова инфузия, дни 1 и 2
- Cetuximab – 400 mg/m² I.V. последвано от 250 mg/m² I.V. седмично
- Повторение през 21 дни.

3. Интраартериално приложение Oxaliplatin и интравенозни Leucovorin + Fluorouracil +/- Bevacizumab (при тумори с RAS MT)

- Oxaliplatin – 125 mg/m² I.A.P. 2-часова инфузия, ден 1
- Leucovorin – 200 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1 и 2
- Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, дни 1 и 2
- Fluorouracil – 600 mg/m² I.V. 22-часова инфузия, дни 1 и 2
- Bevacizumab – 5 mg/kg I. V., ден 1
- Повторение през 21 дни.

4. Интраартериално приложение на Oxaliplatin и интравенозно FOLFIRI (3-6 курса)

- Oxaliplatin – 125 mg/m² I.A.P. 2-часова инфузия, ден 1
- Irinotecan – 180 mg/m² I.V. 30-минутна инфузия, ден 1
- Leucovorin – 400 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, ден 1
- Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, ден 1
- Fluorouracil – 2400 mg/m² I.V. 46-часова инфузия
- Повторение през 21 дни.

5. Интраартериално приложение на Oxaliplatin + Irinotecan + Fluorouracil и интравенозно Cetuximab (при тумори с RAS WT) (3-6 курса)

- Oxaliplatin – 85 mg/m² I.A.P. 2-часова инфузия, ден 1
- Irinotecan – 180 mg/m² I.A.P., 2-часова инфузия, ден 1
- Fluorouracil – 2800 mg/m² I.A.P. 48-часова инфузия, ден 1
- Cetuximab – 400 mg/m² I.V. последвано от 250 mg/m² I.V. седмично
- Повторение през 21 дни.

Библиография

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30.
2. Van Cutsem E, Oliveira J; ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 4:61-3.
3. Welch JP, Donaldson GA. The clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer. *Ann Surg* 1979;189:496-502.
4. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007;25:4575-80.
5. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-16.
6. Wei AC, Greig PD, Grant D, et al. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 2006;13:668-76.
7. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006;94:982-99.
8. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 1986;150:195-203.
9. Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME, et al. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. *J Clin Oncol* 2008;26:5721-7.
10. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii1-9. Erratum in: The ESMO Guidelines Committee would like to publish the following corrections to manuscripts published in 2014. [*Ann Oncol* 2015].
11. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4706-13.
12. Holch J, Stintzing S, Heinemann V. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Standard of Care and Future Perspectives. *Visc Med* 2016;32:178-83.
13. Dizon DS, Schwartz J, Kemeny N. Regional chemotherapy: a focus on hepatic artery infusion for

- colorectal cancer liver metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2008;17:759-71, viii.
14. Karanicolas PJ, Metrakos P, Chan K, et al. Hepatic arterial infusion pump chemotherapy in the management of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *Curr Oncol* 2014;21:e129-36.
 15. Qadan M, D'Angelica MI, Kemeny NE, et al. Robotic hepatic arterial infusion pump placement. *HPB (Oxford)* 2017;19:429-35.
 16. Arru M, Aldrighetti L, Gremmo F, et al. Arterial devices for regional hepatic chemotherapy: transaxillary versus laparotomic access. *J Vasc Access* 2000;1:93-9.
 17. Lewis HL, Bloomston M. Hepatic Artery Infusional Chemotherapy. *Surg Clin North Am* 2016;96:341-55.
 18. Ensminger WD, Rosowsky A, Raso V, et al. A clinical-Leung and Ghola-mi. HAI pump therapy for CRLM. *Chinese Clinical Oncology*. All rights reserved. *Chin Clin Oncol* 2019;8(5):54 | <http://dx.doi.org/10.21037/cco.2019.09.01> Page 8 of 10 pharmacological evaluation of hepatic arterial infusions of 5-fluoro-2'-deoxyuridine and 5-fluorouracil. *Cancer Res* 1978;38:3784-92.
 19. Guthoff I, Lotspeich E, Fester C, et al. Hepatic artery infusion using oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil, folinic acid and mitomycin C: oxaliplatin pharmacokinetics and feasibility. *Anticancer Res* 2003;23:5203-8.
 20. van Riel JM, van Groeningen CJ, Kedde MA, et al. Continuous administration of irinotecan by hepatic arterial infusion: a phase I and pharmacokinetic study. *Clin Cancer Res* 2002;8:405-12.
 21. Fiorentini G, Rossi S, Dentico P, et al. Irinotecan hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a phase II clinical study. *Tumori* 2003;89:382-4.
 22. Fiorentini G, Rossi S, Dentico P, et al. Oxaliplatin hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a phase I-II clinical study. *Anticancer Res* 2004;24:2093-6.
 23. Datta J, Narayan RR, Kemeny NE, et al. Role of Hepatic Artery Infusion Chemotherapy in Treatment of Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Review. *JAMA Surg* 2019. [Epub ahead of print].
 24. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol* 1992;10:896-903.
 25. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:905-14.
 26. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240:644-57; discussion 657-8.

27. Basso M, Dadduzio V, Ardito F, et al. Conversion Chemotherapy for Technically Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Retrospective, STROBE-Compliant, Single-Center Study Comparing Chemotherapy Alone and Combination Chemotherapy With Cetuximab or Bevacizumab. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3722.
28. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLF-*OX-6* or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2015;26:702-8.
29. Cho M, Gong J, Fakhri M. The state of regional therapy in the management of metastatic colorectal cancer to the liver. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016;16:229-45.
30. Kemeny N, Daly J, Reichman B, et al. Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1987;107:459-65.
31. Hohn DC, Stagg RJ, Friedman MA, et al. A randomized trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver: the Northern California Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1989;7:1646-54.
32. Martin JK Jr, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. Intraarterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. A randomized trial. *Arch Surg* 1990;125:1022-7.
33. Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J, et al. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicenter randomised trial. *Lancet* 2003;361:368-73.
34. Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, et al. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB9481). *J Clin Oncol* 2006;24:1395-403.
35. Mocellin S, Pilati P, Lise M, et al. Meta-analysis of hepatic arterial infusion for unresectable liver metastases from colorectal cancer: the end of an era? *J Clin Oncol* 2007;25:5649-54.
36. D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, et al. Effect on outcome of recurrence patterns after hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1096-103.
37. Safi F, Bittner R, Roscher R, et al. Regional chemotherapy for hepatic metastases of colorectal carcinoma (continuous intraarterial versus continuous intraarterial/intravenous therapy). Results of a controlled clinical trial. *Cancer* 1989;64:379-87.
38. Allen-Mersh TG, Glover C, Fordy C, et al. Randomized trial of regional plus systemic fluorinated pyrimidine compared with systemic fluorinated pyrimidine in treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:468-73.
39. Pilati P, Mammano E, Mocellin S, et al. Hepatic arterial infusion for unresectable colorectal liver metastases combined or not with systemic chemotherapy. *Anti-*

cancerRes 2009;29:4139-44.

40. Kemeny NE, Melendez FD, Capanu M, et al. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* Chinese Clinical Oncology, Vol 8, No 5 October 2019 © Chinese Clinical Oncology. All rights reserved. *Chin Clin Oncol* 2019;8(5):54 | <http://dx.doi.org/10.21037/cco.2019.09.01> Page 9 of 102009;27:3465-71.

41. Goere D, Deshaies I, de Baere T, et al. Prolonged survival of initially unresectable hepatic colorectal cancer patients treated with hepatic arterial infusion of oxaliplatin followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2010;251:686-91.

42. D'Angelica MI, Correa-Gallego C, Paty PB, et al. Phase II trial of hepatic artery infusion and systemic chemotherapy for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: conversion to resection and long-term outcomes. *Ann Surg* 2015;261:353-60.

43. Levi FA, Boige V, Hebbar M, et al. Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV. *Ann Oncol* 2016;27:267-74.

44. Lim A, Le Sourd S, Senellart H, et al. Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Unresectable Liver Metastases of Colorectal Cancer: A Multicenter Retrospective Study. *Clin Colorectal Cancer* 2017;16:308-15.

45. Pak LM, Kemeny NE, Capanu M, et al. Prospective phase II trial of combination hepatic artery infusion and systemic chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases: Long term results and curative potential. *J Surg Oncol* 2018;117:634-43.

46. Chan KM, Wu TH, Cheng CH, et al. Prognostic significance of the number of tumors and aggressive surgical approach in colorectal cancer hepatic metastasis. *World J Surg Oncol* 2014;12:155.

47. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999;341:2039-48.

48. Lorenz M, Muller HH, Schramm H, et al. Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen). *Ann Surg* 1998;228:756-62.

49. Kemeny MM, Adak S, Gray B, et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy—an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002;20:1499-505.

50. Lygidakis NJ, Sgourakis G, Vlachos L, et al. Metastatic liver disease of colorectal origin: the value of locoregional immunochemotherapy combined with systemic chemotherapy following liver resection. Results of a prospective randomized study. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1685-91.

51. Nelson R, Freels S. Hepatic artery adjuvant chemotherapy for patients having resection or ablation of colorectal cancer metastatic to the liver. *Cochrane Database Syst Rev*.006;(4):CD003770.

52. Kemeny NE, Chou JF, Boucher TM, et al. Updated long-term survival for patients with metastatic colorectal cancer treated with liver resection followed by hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy. *J Surg Oncol* 2016;113:477-84.

53. House MG, Kemeny NE, Gonen M, et al. Comparison of adjuvant systemic chemotherapy with or without hepatic arterial infusion chemotherapy after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 2011;254:851-6.

54. Groot Koerkamp B, Sadot E, Kemeny NE, et al. Perioperative Hepatic Arterial Infusion Pump Chemotherapy Is Associated With Longer Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases: A Propensity Score Analysis. *J Clin Oncol* 2017;35:1938-44.

55. Hamady ZZ, Lodge JP, Welsh FK, et al. One-millimeter cancer-free margin is curative for colorectal liver metastases: a propensity score case-match approach. *Ann Surg* 2014;259:543-8.

56. Buisman FE, Homs MYV, Grunhagen DJ, et al. Adjuvant hepatic arterial infusion pump chemotherapy and resection versus resection alone in patients with low-risk resectable colorectal liver metastases - the multicenter randomized controlled PUMP trial. *BMC Cancer* 2019;19:327.

57. Goere D, Pignon JP, Gelli M, et al. Postoperative hepatic arterial chemotherapy in high-risk patients as adjuvant treatment after resection of colorectal liver metastases - a randomized phase II/III trial - PACHA-01 (NCT02494973). *BMC Cancer* 2018;18:787.

58. McAuliffe JC, Qadan M, D'Angelica MI. Hepatic resection, hepatic arterial infusion pump therapy, and genetic biomarkers in the management of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2015;6:699-708.

59. Tran B, Kopetz S, Tie J, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011;117:4623-32.

60. Tie J, Gibbs P, Lipton L, et al. Optimizing targeted therapeutic development: analysis of a colorectal cancer patient population with the BRAF(V600E) mutation. *Int J Cancer* 2011;128:2075-84.

61. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2073-2087. e3. Leung and Gholami. HAI pump therapy for CRLM © Chinese Clinical Oncology. All rights reserved. *Chin Clin Oncol* 2019;8(5):54 | <http://dx.doi.org/10.21037cco.2019.09.01> Page 10 of 10

62. Tan C, Du X. KRAS mutation testing in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2012;18:5171-80.

63. Karagkounis G, Torbenson MS, Daniel HD, et al. Incidence and prognostic impact of KRAS and BRAF mutation in patients undergoing liver surgery for colorec-

tal metastases. *Cancer* 2013;119:4137-44.

64. Yaeger R, Cercek A, Chou JF, et al. BRAF mutation predicts for poor outcomes after metastasectomy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2014;120:2316-24.

65. Kemeny NE, Chou JF, Capanu M, et al. KRAS mutation influences recurrence patterns in patients undergoing hepatic resection of colorectal metastases. *Cancer* 2014;120:3965-71.

66. Gholami S, Kemeny NE, Boucher TM, et al. Adjuvant Hepatic Artery Infusion Chemotherapy is Associated With Improved Survival Regardless of KRAS Mutation Status in Patients With Resected Colorectal Liver Metastases: A Retrospective Analysis of 674 Patients. *Ann Surg* 2019.

Оценка на резултатите от ЛРТ при метастатични чернодробни тумори

Оценката на резултатите от извършените ЛРТ при метастатични тумори в черния дроб с друга първична локализация е осъществена според протокола на онкологичната експертиза и включва клинично-лабораторен и образен мониторинг в пълен обем: СТ, MRT, PEI и PET-СТ хибридно проследяване. Терапевтичният отговор е квалифициран според RECIST системата като пълен отговор (CR- Complete Response), непълен отговор (PR – Partial Response), прогресия на заболяването (PD – progressive disease) и стабилна болест – (ST – Stable Disease).

Ултразвуковата томография е с доказана висока чувствителност и специфичност образна методика по отношение на доказването на туморно присъствие в черния дроб. Приложенията като контрастно усилване, Doppler, ангиография, значително повишават показателите чувствителност и специфичност на методиката за различаване на бенигни от малигни лезии в черния дроб, сравними с резултатите от СТ и MRI. Значителна е ролята на ехографската методика като навигационен модел на извършване на перкутанни диагностични (биопсични) и терапевтични (RFA) процедури при чернодробна туморна инвазия. Контрастно-усилението и т.н. “fusion” модел значително повишават показателите сигурност и ефективност на методиката. Според насоките на европейската и световната асоциация за приложението на ултразвуковата методика в биологията и медицината (EFSUMB и WFSUMB) от 2012г., контрастно-усилената ехография (CEUS) е показана за проследяване на ефекта от извършената RFA при чернодробни тумори на базата на сравними резултати със СТ и MRI, в контекста на контрастно усилване в ранна артериална фаза, елемент на отмиване (washout) в портovenозна и хипоусилване в късна венозна при динамичното скениране (Guidelines and good clinical practice recommendations for CEUS in the liver-update 2012: WFUMB-EFSUMB). (1)

Перкутанната аблация при чернодробни малигноми, диагностика-

цирани с ултразвукова томография (US), потвърдени със СТ/MRI е показана при пациенти с 3 или по-малко лезии, не по-големи от 3 см., без данни за интравазално и екстрахепатално разпространение (3) PET-СТ превъзхожда СТ и MRI като стадиращ метод и не рядко води до промяна в терапевтичният план на пациенти, оценени като показани за RFA, със СТ и MRI (3,4), Kuehl et. al. преоценяват с PET-СТ 58 пациенти преди RFA и съобщават за точност от 98% при установено екстрахепатално разпространение на туморния процес (4).

В този случай при 15 от 58 (26%) аблацията не е била извършена. Подобно на това, Georgakopoulos et. al. установява, че благодарение на PET-СТ 25% (4 от 16) кандидати за RFA, оценени с CEUS, MRI и СТ отпадат като неподходящи поради екстрахепаталната прогресия на заболяването. (5)

Тези безспорни предимства на PET-СТ пред другите образни методи преди извършване на RFA не доказват превъзходство по време на процедурата за оценка на ефективността (степен на некрозата) в реално време и са сравними с тези на CEUS с ехографска навигация (14, 17). Голям проблем след извършване на RFA е големият брой на рецидив на туморния процес след процедурата. При първичния рак на черния дроб степента на локален рецидив е от 11 до 36% , особено в случаи с по-големи от 3 см. лезии и близкостоящи до големи кръвоносни съдове (19,20). При метастази от колоректален рак се съобщават по-голям брой на локорегионален рецидив – повече от 50% (19,20). Ето защо е необходима навременна проследяваща оценка за бързо установяване на остатъчна или рецидивна туморна тъкан след аблацията, за да се третира лезията отново докато е още с малък размер.

Автори като Wang, Chen и др. съобщават за безспорното предимство на PET-СТ като чувствителност и специфичност за разграничаване на рецидив/остатъчна тъкан и постаблационни проблеми (96%) при рецидивиращи постоперационно тумори срещу 66% MRI и СТ скениране (23,24). При CEUS PET-СТ сравнителните резултати са с 96% чувствителност и специфичност срещу 58% в полза на PET-СТ изследването при установяване на локорегионален рецидив след перкутанна RFA. Дискутабилна е темата за времето за извършване на образно PET-СТ проследяване след RFA, като повечето изследователи се обединяват консенсусно за изследване 3 месеца след процеду-

рата.

В УМБАЛ Аджигадем Сити клиник Младост се реализира пилотен проект с първоначално PET-CT прецизиране на показанията за RFA и проследяване на ефекта след процедурата при пациенти с доказани неоплазии в черния дроб, като интервенцията е извършена с ехографска навигация и проследяване на ефекта три месеца по-късно с отчитане на пълна некроза, частична некроза, локорегионален рецидив или прогресия на заболяването.

Участници са Клиника по гастроентерология и Клиника по Нулкарна медицина, Клиника по Медицинска онкология и Клиника по Образна диагностика. Пациентите, 20 на брой, на възраст от 35 до 75 години, са разпределени в две групи: /табл. 1/

- С Първичен хепатоцелуларен карцином – 7
- С метастатичен чернодробен рак – 13

При всички е извършен предварителен PET-CT анализ по протокола на онкологичните препоръки и насоки /Guidelines/, на фона на проведена химиотерапия (при 16) и след резекция на черен дроб (метастазектомия) при 4, с данни за рецидив или прогресия на метастатичния процес в черния дроб, отговарящи на критериите за извършване на RFA.

При всички (20) е извършен CEUS преди, а при 11 по време на самата RFA за прецизиране на прещелването ѝ и по-добра визия на таргетната зона при по-трудно видими лезии.

PET-CT апаратурата е Discovery IQ на GE, а използваният радиофармацевтик - ^{18}F – FDG. /фиг.1/

Генераторът на RFA е АМЕТ, с приложена мощност на тока от 40kw за време 5-10-15-20 мин. режим, в зависимост от размера на метастазата с една и две работни антени с дължина на работния електрод 15-20-25 мм в монополярен модул. Ехографската навигация е осъществена с апаратура на фирмата General Electric модел E-9, с приложение за контрастно-усилен режим софтуер с механичен индекс MI – 0,18 с контрастен агент Sono Vue на фирма Врасо – Италия в обем 2.5 мл на пациент в „болус“ апликация. (Фиг. 1)

Фиг. 1

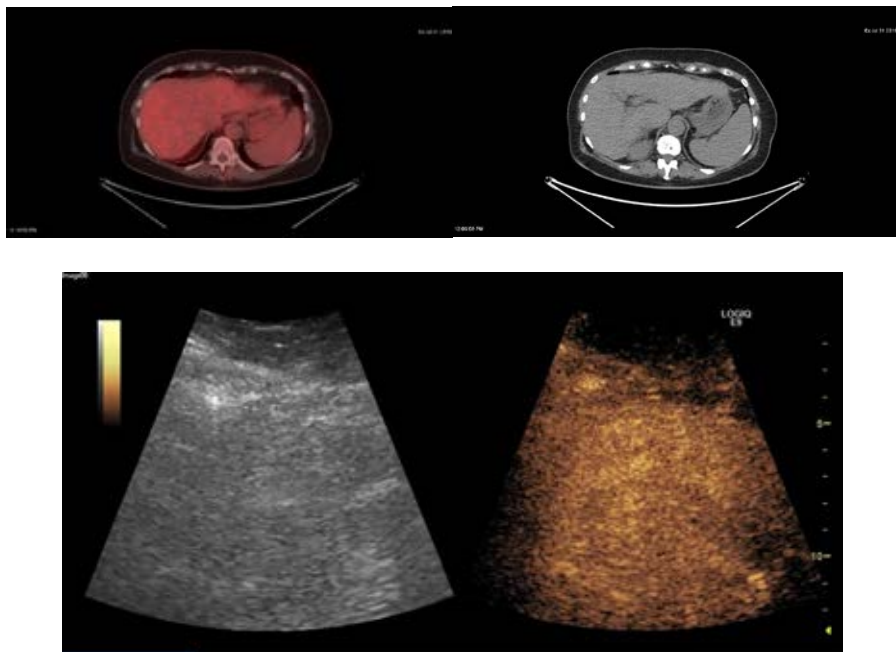


В морфологично-функционалната оценка за налични чернодробни метастатични/първични чернодробни тумори е извършена с последен модел хибриден PET-CT скенер с 5-рингов детектор, с оценка на метаболитната активност и морфологичния размер на лезиите, преди и на 3 месеца след RFA. CEUS е извършена преди при 20м, по време при 11, и при 20 – 24 часа след и на третия месец след RFA.

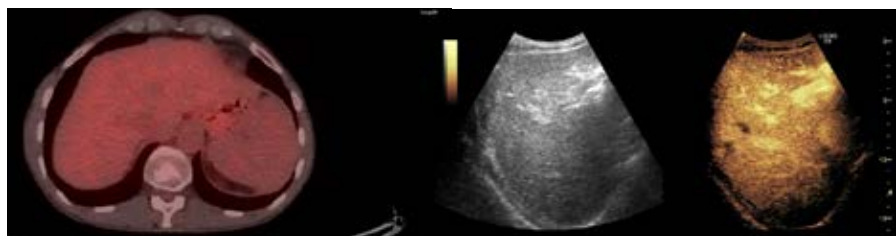
Резултатите са оценени на база некротичен еквивалент (пълна, частична некроза), в зависимост на поведение на усилване, отмиване (washout) и хипо-усилване, в ранна артериална, porto-венозна и късна венозна фаза. Резултатите от PET-CTCEUS на 3 месец от извърше-

ната RFA са представени на табл. 2. При 10 от случаите, PET-CT и CEUS констатираха липса на метаболитна активност и пълна некроза (фиг.2, 3). При 4, PET-CT отчетоха остатъчна метаболитна активност срещу 2 оценени със CEUS с пълна некроза. (фиг.4)

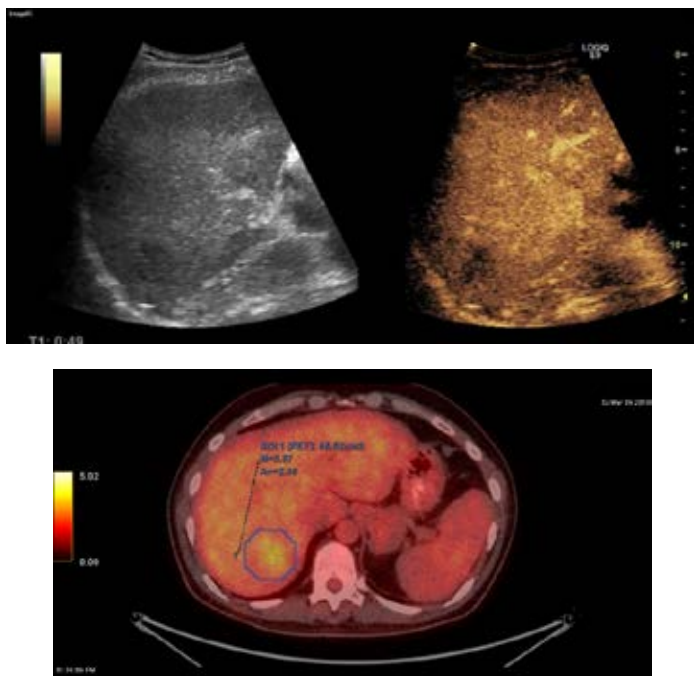
Фиг.2



Фиг. 3 Колоректален карцином метастаза с пълна некроза

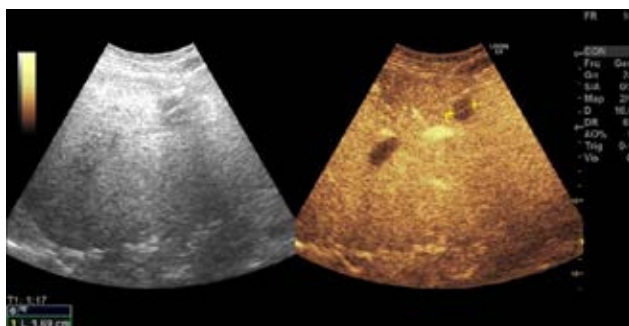


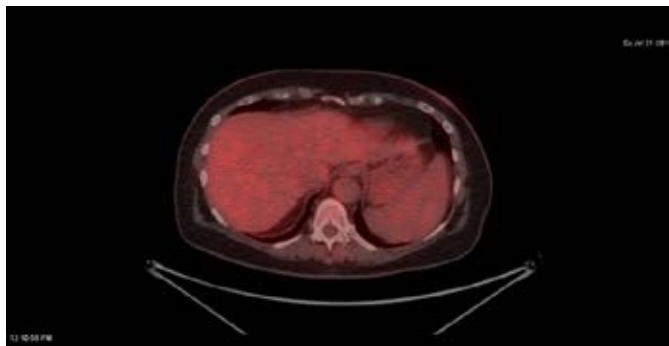
Фиг. 4 PET-CT метаболитна активност/CEUS/ пълна некроза



При 3 с първичен чернодробен рак, високодиференциран вариант PET-CT не открива метаболитна активност; CEUS – е с еквивалент на локорегионален рецидив (фиг.5)

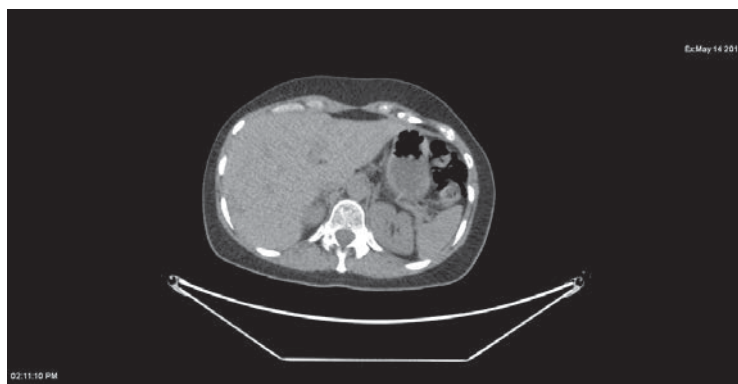
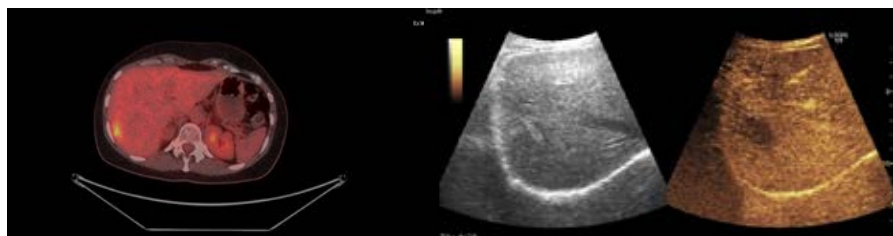
Фиг. 5 Високодиференциран HCC PET-CT липса на метаболитна активност CEUS рецидив





В 3 от случаите PET-CT и CEUS установяват прогресия на заболяването с локорегионална дисеманция на метастатичния процес.

Фиг.6 Ca/ Gl. тате метастаза PET-CT/CEUS прогресия CT нормален образ/



Анализът на резултатите в тази малка серия, като пилотен модел за сравняване на възможностите на две образни методиките е доказателствен за превъзходството на PET-CT хибридният метод с получената морфологично-функционална информация за предвзвита оценка и ограничаване на броя на извършване на RFA при пациенти с метастатична съдова вътречернодробна инвазия и екстрахепатално разпространение.

Резултатът от PET-CT на 3 месеца от RFA е съизмерим с резултата, от CEUS като в 2 от случаите последният отчита пълна некроза при наличие на метаболитна активност от PET-CT, в контекста на локален рецидив /резидуален тумор/. Високодиференцираността на локален рецидив /резидуален тумор/. Високодиференцираността на HCC е с нисък до липсващ еквивалент на метаболитна активност и по-добра откриваемост като рецидив и прогресия след RFA с CEUS и безспорен арбитър CT и MRI, което присъства като фалшиво отрицателен резултат при 3 от изследваните.

PET-CT доказва наличие на невидими с другите образни методи (MRI, CT, CEUS) туморни лезии, показани за RFA, като прилагането на Fusion системата за наслагване на образ от PET-CT и US гарантира сигурна навигация и прицелване на таргетната зона. Създаването на PET/MRI система с фракционарно аплициране на радионуклеотида на върха на аблационната игла е бъдеща опция за приложение на метода в реално време за оценка на ефективността преди, по време и непосредствено след RFA.

Съвместното сътрудничество между изпълнителят на RFA, в конкретния случай – интервенционален гастроентеролог и нуклеарен експерт в един онкологичен център, гарантира значително по-точна интерпретация на резултатите от проведеното лечение и навременна реакция при установяване на рецидив и прогресия с оглед повтаряне на процедурата или промяна на терапевтичната стратегия.

В заключение, считаме, че PET-CT е препоръчителен диагностичен образен метод за включване на пациенти за извършване на RFA при метастатични тумори на черния дроб и тяхното проследяване, съобразени с критериите на този вид терапия. Оценката на високодиференцираните хепатоцелуларни карциноми е препоръчително да се провежда с утвърдените за тази цел MPT и контрастно-усилено КТ, поради възможност за фалшиво отрицателен резултат от PET-CT.

Библиография

1. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver - update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS.

2. How to perform Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) Christoph F. Dietrich, Michalakis Averkiou, Michael Bachmann Nielsen, Richard G. Barr, Peter N. Burns, Fabrizio Calliada, Vito Cantisani, Byung Choi, Maria C. Chammas, Dirk-André Clevert, Michel Claudon, Jean-Michel Correas, Xin-Wu Cui, David Cosgrove, Mirko D'Onofrio, Yi Dong, John R. Eisenbrey, Teresa Fontanilla, Odd Helge Gilja, Andre Ignee, Christian Jenssen, Yuko Kono, Masatoshi Kudo, Nathalie Lassau, Andrej Lyshchik, Maria Franca Meloni, Fuminori Moriyasu, Christian Nolsøe, Fabio Piscaglia, Maija Radzina, Adrian Saftoiu, Paul S. Sidhu, Ioan Sporea, Dagmar Schreiber-Dietrich, Claude B. Sirlin, Maria Stanczak, Hans-Peter Weskott, Stephanie R. Wilson, Juergen Karl Willmann, Tae Kyoung Kim, Hyun-Jung Jang, Alexandar Vezevridis, and Sue Westerway

3. Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33(1):11-17

4. Kuehl H, Rosenbaum-Krumme S, Veit-Haibach P, et al. Impact of whole-body imaging on treatment decision to radio-frequency ablation in patients with malignant liver tumors: comparison of [18F]fluorodeoxyglucose-PET/computed tomography, PET and computed tomography. *Nucl Med Commun* 2008;29(7):599-606

5. Georgakopoulos A, Pianou N, Kelekis N, Chatziioannou S. Impact of 18F-FDG PET/CT on therapeutic decisions in patients with colorectal cancer and liver metastases. *Clin Imaging* 2013;37(3):536-541

6. Kodama H, Yamakado K, Takaki H, Suzawa N, Yamada T, Takeda K. Impact of 18F-FDG-PET/CT on treatment strategy in colorectal cancer lung metastasis before lung radiofrequency ablation. *Nucl Med Commun* 2013;34(7):689-693

7. Deandreis D, Leboulleux S, Dromain C, et al. Role of FDG PET/CT and chest CT in the follow-up of lung lesions treated with radiofrequency ablation. *Radiology* 2011;258(1):270-276

8. Harada S, Sato S, Suzuki E, et al. The usefulness of pre-radiofrequency ablation SUV(max) in 18F-FDG PET/CT to predict the risk of a local recurrence of malignant lung tumors after lung radiofrequency ablation. *Acta Med Okayama* 2011;65(6):395-402

9. Singnurkar A, Solomon SB, Gönen M, Larson SM, Schöder H. 18FFDG PET/CT for the prediction and detection of local recurrence after radiofrequency ablation of malignant lung lesions. *J Nucl Med* 2010;51(12):1833-1840 8 Yu HC, Cheng JS, Lai KH, et al. Factors for early tumor recurrence of single small hepatocellular car-

cinoma after percutaneous radiofrequency ablation therapy. *World J Gastroenterol* 2005;11(10): 1439–1444

10. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a metaanalysis. *Radiology* 2002;224(3):748–756

11. Israel O, Kuten A. Early detection of cancer recurrence: 18F-FDG PET/CT can make a difference in diagnosis and patient care. *J Nucl Med* 2007;48(Suppl 1):28S–35S

12. Tatli S, Gerbaudo VH, Feeley CM, Shyn PB, Tuncali K, Silverman SG. PET/CT-guided percutaneous biopsy of abdominal masses: initial experience. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22(4):507–514

13. Prior JO, Kosinski M, Delaloye AB, Denys A. Initial report of PET/CT-guided radiofrequency ablation of liver metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18(6):801–803

14. Lei P, Dandekar O, Widlus D, Shekhar R. Incorporation of preprocedural PET into CT-guided radiofrequency ablation of hepatic metastases: a nonrigid image registration validation study. *J Digit Imaging* 2010;23(6):780–792

15. Giesel FL, Mehndiratta A, Locklin J, et al. Image fusion using CT, MRI and PET for treatment planning, navigation and follow up in percutaneous RFA. *Exp Oncol* 2009;31(2):106–114

16. Sainani NI, Shyn PB, Tatli S, Morrison PR, Tuncali K, Silverman SG. PET/CT-guided radiofrequency and cryoablation: is tumor fluorine-18 fluorodeoxyglucose activity dissipated by thermal ablation? *J Vasc Interv Radiol* 2011;22(3):354–360

16. Schoellnaß H, Larson SM, Nehmeh SA, Carrasquillo JA, Thornton RH, Solomon SB. Radiofrequency ablation of non-small-cell carcinoma of the lung under real-time FDG PET CT guidance. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011;34(Suppl 2):S182–S185

17. Kuehl H, Stattaus J, Hertel S, et al. Mid-term outcome of positron emission tomography/computed tomography-assisted radiofrequency ablation in primary and secondary liver tumours—a single-centre experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20(3): 234–240

18. Liu ZY, Chang ZH, Lu ZM, Guo QY. Early PET/CT after radiofrequency ablation in colorectal cancer liver metastases: is it useful? *Chin Med J (Engl)* 2010;123(13):1690–1694

19. Vogt FM, Antoch G, Veit P, et al. Morphologic and functional changes in nontumorous liver tissue after radiofrequency ablation in an in vivo model: comparison of 18F-FDG PET/CT, MRI, ultrasound, and CT. *J Nucl Med* 2007;48(11):1836–1844

19. Purandare NC, Rangarajan V, Shah SA, et al. Therapeutic response to radiofrequency ablation of neoplastic lesions: FDG PET/CT findings. *Radiographics* 2011;31(1):201–213

20. Wang XY, Chen D, Zhang XS, Chen ZF, Hu AB. Value of 18F-FDG-PET/CT in the detection of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy or radiofre-

quency ablation: a comparative study with contrast-enhanced ultrasound. *J Dig Dis* 2013;14(8):433–438

21. Chen W, Zhuang H, Cheng G, Torigian DA, Alavi A. Comparison of FDG-PET, MRI and CT for post radiofrequency ablation evaluation of hepatic tumors. *Ann Nucl Med* 2013;27(1):58–64

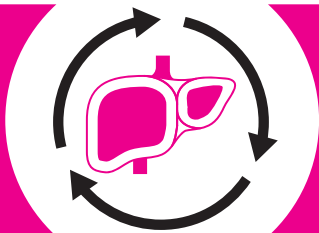
22. Nielsen K, van Tilborg AA, Scheffer HJ, et al. PET-CT after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: suggestions for timing and image interpretation. *Eur J Radiol* 2013;82(12): 2169–2175

23. Hyder O, Dodson RM, Mayo SC, et al. Post-treatment surveillance of patients with colorectal cancer with surgically treated liver metastases. *Surgery* 2013;154(2):256–265

Хера-Merz®

L-ornithine-L-aspartate

КОМПЛЕКСНА ГРИЖА ЗА ЧЕРНИЯ ДРОБ С L-ОРНИТИН - L-АСПАРТАТ (LOLA)



- ▶ Понижава **повишената концентрация на амоняк** в кръвта и повишава образуването на урея
- ▶ Понижава или **предотвратява патологичните** постпрандиални нива на амоняк в кръвта
- ▶ Подобрява микроциркулацията на черния дроб
- ▶ Антиоксидантен ефект – повишава концентрацията на глутатион
- ▶ Подобрява **протеиновия синтез** в мускулатурата (доказателства за антикатаболно действие)
- ▶ Стабилизира **психометричните функции** и менталното състояние при протеинов товар
- ▶ Стабилизира **патологичната концентрация на глутамин и глутамат** в мозъка успоредно с понижаване на амоняка в артериалната кръв



Съдържание в 1 саше от 5 g: L-Ornithine-L-Aspartate 3 g; КХП: 29450/25.05.2015
Съдържание в 1 ампула от 10 ml съдържа: L-Ornithine-L-Aspartate 5 g; КХП: 29451/25.05.2015
Начин на отпускане: лекарствени продукти по лекарско предписание



Усложнения, свързани с локорегинални терапии при първични и вторични тумори на черния дроб, представени със случаи от ежедневно клинична практика

Усложнения след приложение на радиофреквентна аблация.

Показаната за лечение на нерезектабилен хепатоцелуларен карцином и чернодробните метастази РФА е считана за безопасна мини-инвазивна процедура. В някои случаи, тази алтернативна на хирургия техника не е лишена от усложнения, свързани с механични и термични увреждания от високочестотната интервенция.

Усложненията се класифицират в три групи:

Съдови:

- Тромбоза на вена порте (ВП), тромбоза на чернодробните вени (ЧБ), частичен чернодробен застои и субкапсуларен хематом;
- Билиарни усложнения: билиарни стенози, билеми, абсцес, хемобилия;
- Извън-чернодробни: гастроинтестинални увреждания, лезии на жлъчния мехур, пневмоторакс (хемоторакс) и туморен „сийдинг“.

Повечето от усложненията са третирани консервативно (медикаментозно), перкутанно или ендоскопски дренирани и по-рядко – хирургично.

В едно проучване върху 1000 ВЧТТ при 664 пациента Masaaki Akaane и сътрудници (7) съобщават за 57 усложнения, разделени на големи, налагащи хоспитализация и малки, лекувани амбулаторно. Към големите усложнения (40 пациента) отнасят:

- Туморен „сийдинг“;
- Чернодробен абсцес, изискващ дренаж;

- Кървене, налагащо хемотрансфузия;
- Плеврален излив, изискващ дренаж;
- Чернодробен инфаркт;
- Бронхобилиарна фистула;
- Пневмоторакс (дренаж);
- Хемоторакс (дренаж);
- Пенетрация към дебело черво;
- Пенетрация към стомах;
- Пенетрация на дуоденума.

Към малките усложнения отнасят:

- Биломи;
- Тромбоза на порталната вена;
- Хемобилия;
- Изгаряне на кожата.

Васкуларни усложнения след ВЧТТ

Тромбоза на порталната вена (ВП)

Когато е налице тромбоза на ВП след РФА, усложнението се установява непосредствено след процедурата, като по-застрашени са малките разклонения. Рисков фактор е и намаленият кръвен ток, както се случва Pringle Maneuver при циротичен черен дроб; предшестваща тромбоза; механично увреждане от електрода (2).

УЗТ показва повишена ехогенност вътрелуменно и липса или намален ток при Doppler изображението. В някои случаи се налага терапевтична тромболиза.

Подобен механизъм на съдово увреждане се наблюдава и при тромбоза на чернодробните вени.

Субкапсуларен хематом

Причината за кървене е от самото инсталиране на електрода при РФА. Предпоставка за това усложнение е съществуваща коагулопатия. Ето защо пациенти с цироза са с повишен риск в сравнение с тези без цироза. Друг рисков фактор за кървене са многобройните пункции или поставянето на мултиплени електроди, както и разположението на таргетната лезия в съседство с големи кръвоносни съдове. За да се намали риска от кървене електродът би трябвало да се позицио-

нира така, че да преминава през по-голям обем нормален паренхим без да пресича големи кръвоносни съдове. Каутеризацията на електрода при изваждането му има хемостатичен и контра“свийдинг“ефект (6). Мониторингът на хематологичните и хемодинамични показатели и образният (УЗТ, КТ) контрол са задължителни в тези случаи, като се счита, че контрастно-усилената КТ превъзхожда контрастно-усилената УЗТ за верификация на това усложнение.

Билиарни усложнения след РФА

Възходяща билиарна стеноза се развива след РФА може да персистира месеци и понякога финализира с билом. Големите жлъчни пътища в хилуса на черния дроб се считат за защитени от термално увреждане поради охлаждащия ефект на съседните големи кръвоносни съдове. Ако обаче кръвния ток в порталната вена е намален поради Pringle Maneuver, тромбоза или васкуларно увреждане, риска от билиарна стеноза се увеличава. По-рискови за стенозиране са периферните билиарни съдове след РФА. (4). Периферните билиарни стенози протичат обичайно субклинично (4). Тези усложнения рядко налагат лечение като в случаи с инфекция се налага антибиотичен курс. При поява на жълтеница, холангит или абсцес се извършва перкутанен или ендоскопски дренаж.

Чернодробен абсцес

Абсцесът е едно от най-честите големи усложнения след РФА. Два са важните рискови фактори за формирането на абсцеса: Бактериална колонизация на билиарния тракт и захарен диабет (7). Механизмът за формирането на абсцеса след РФА не е съвсем ясен, но се подозира, че бактериалната контаминация в зоната на аблацията води до образуването му. Колонизацията на билиарния тракт може да се случи като резултат на билиоентерални анастомози, ендоскопска сфинктеротомия или билиоентерална фистула, като хипотетично пневмонията може да резултира от ретроградна ентерална бактериална контаминация. Диагнозата на чернодробния абсцес се основава на УЗТ образите и клиничната симптоматика (болка и треска). Формирането на псевдоаневризми е рядко усложнение на чернодробния абсцес (7). Лечението на чернодробния абсцес се състои в перкутанен

дренаж под УЗТ контрол и широкоспектърен антибиотичен курс.

Хемобилия

Мелена и горноабдоминална болка са най-честите симптоми при хемобилия. Лабораторните изследвания показват високи нива на билирубин и холестазни ензими. Установяват се коагулуми в жлъчния мехур на УЗТ образите и високо усилване на сигнала на жлъчното дърво на КТ. Лечение не се налага при безсимптомни пациенти, освен в случаите с високостепенна жълтеница, което налага перкутанен или ендоскопски дренаж. Транскатетърна артериална емболизация (ТАЕ) се налага за спиране на кървене от псевдоаневризма или фистула.

Екстрахепатални усложнения след РФА

Увреждане на гастроинтестиналния тракт

РФА на лезия, съседна на чревни бримки и сраствания, резултат на предшестващи операции или предишни аблации са потенциални рискови фактори за чревно увреждане. Счита се, че дебелото черво е с по-висок риск за термично увреждане в сравнение със стомаха и тънките черва, поради по-малка мобилност и по-тънка стена. Увреждането на чревната стена обикновено води до формирането на абсцес на черния дроб или в корема! Следователно, ако се открие абсцес след РФА, трябва да се обърне сериозно внимание на гастроинтестиналния сегмент. Метод на избор на лечение на този вид усложнения са гладуване, антибиотична терапия, дренаж на абсцеса и затваряне на фистулата. При неуспех от консервативното лечение – лапаротомия.(1)

Увреждане на жлъчния мехур след РФА

По-често усложнение е холициститата, отколкото перфорацията на жлъчния мехур след РФА, дори в случаи, когато мехурът е прилежащ към лезията. Потенциален риск са сраствания, резултат на предшестващи операция. Задебеляването на стената на мехура и на околната мастна тъкан са ехографският образ на холицистит. Перфорацията на жлъчния мехур може да е свързана с други усложнения, например – увреждане на колона и наличието на газ в билиарната система индицира наличие на съчетана травма. Лечението на перфораци-

ята в някои случаи завършва с перкутанен или ендоскопски дренаж, а в други – оперативно лечение. (7)

Пневмоторакс и хемоторакс

Пневмоторакс и хемоторакс са редки усложнения след РФА, но са повече, когато третираната лезия е близо до диафрагмата. При поява на гръдна болка и задух се налага рентгенография на бял дроб с последваща КТ. Обичайно пневмоторакса и хемоторакса след РФА се резорбират спонтанно и не налагат лечение.(3,4,5)

В случаите с компликации е необходима ранна, акуратна диагноза за адекватно лечение, което изисква познаване на възможните усложнения след ВЧТТ във всички варианти, като образ и клинична изява.

В ретроспективен план, анализът върху 650 РФА от два референтни центъра (ВМА и Аджибедем Сити клиник Младост) за период от 10 години показва 58 случая с пост-аблационни усложнения, разделени в две групи:

- Малки, неналагащи болничен престой;
- Големи, налагащи хоспитализация и извършване на допълнителни процедури и лечение (табл.1)

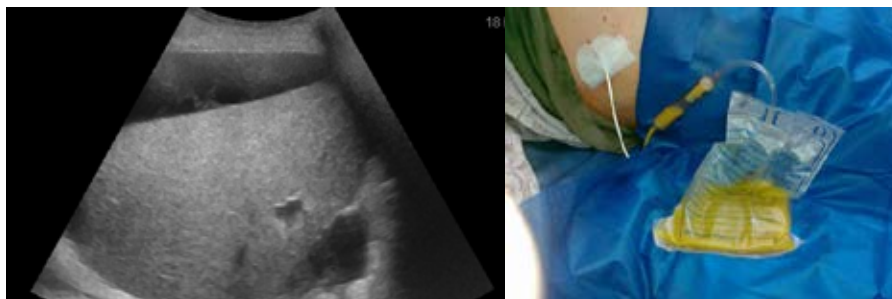
Общ брой 650	Малки усложнения (34)	Големи усложнения (24)	Починал
	ПАС (Пост-аблационен синдром – фебрилитет/болка)	Остър холецистит – 2 Билом – 3 Хематом – 5 Хемобилия – 1 Абсцес – 4 Хемоперитонеум – 3 Плеврален излив – 2 Тромбоза v. portae – 1 Тромбоза вена хепатика – 1 Кожно изгаряне – 1 БТЕ – 1	1

Дефинирането на усложненията, като малки и големи, считаме за условно, като, за разлика от някои автори като Massaki (7), Bencajini (1), към големите включваме биломите и тромбозата на v. portae, свързани с радиофреквентната процедура. Условно е и определянето на изгарянето от активният или нулев електрод като малко

усложнение. При един от нашите пациенти с изгаряне на кожата от активният електрод след MWA и цироза клас В, лечението в амбулаторен порядък продължи 45 дни с локални и перорални средства. Усложнените с билом (фиг. 1,2) случаи, наложили външен дренаж, са лекувани за период 3-25 дни. В един от случаите с високодебитен обем на външния дренаж се наложи съчетана папалосфинктеротомия за съкращаване на амбулаторното лечение, продължило 25 дни.

Фиг. 1 Субкапсуларен билом след РФА

Фиг. 2 Субкапсуларен билом след РФА - дренаж



В случаите, усложнени със субкапсуларен хематом (фиг. 3 и 4) и хемоперитонеум, финализираха в един от случаите с дренаж и спонтанна резорбция на фона на антибиотична превенция. При един от пациентите с новопоявил се НСС на транспантиран по повод на НСС черен дроб, се наложи дрениране на развил се като усложнение чернодробен абсцес на фона на провеждането на имunosупресивна терапия. В един от случаите след третиране на метастаза с размери 40мм в V черн. сегмент, се получи тромбоза в дясна чернодробна вена (фиг. 5, 6), наложила по-дълъг болничен престой, на фона на анткоагулантна терапия. При един от третираниите НСС с размер 45мм, с чернодробна цироза клас В се разви тромбоза на клон на v. portae (фиг.7, 8) с малък асцит и без развитие на чернодробна недостатъчност. При една пациентка с извършена RFA (cool-tip mode – Berthold система) се разви масивна БТЕ на третия ден след аблацията, като, независимо от стартиралите интензивни мероприятия, почина на втория ден в ICU. В един от случаите след РФА на метастаза от колоректален карцином, констатирахме усложнения с хемобилия с клинична изява на болка в дясното подребрие, мелена и кръвен коагулум в жлъчния

мехур, потвърден ехографски и с MRT. (Фиг. 9,10) Ендоскопски се потвърди хемобилоза от папила фатери. (фиг. 11) МРТ-холангиографията потвърди наличие на билиоартериална фистула с комуникация с аблационната зона (Фиг.12), което наложи селективна супраселективна емболизация и дефинитивна хемостаза. (фиг.13)

Фиг. 3 Субкапсуларен хематом след РФА



Фиг. 4 Субкапсуларен хематом – дренаж



Фиг. 5 Тромбоза на v.hepatica след РФА (УЗТ – В-flow)

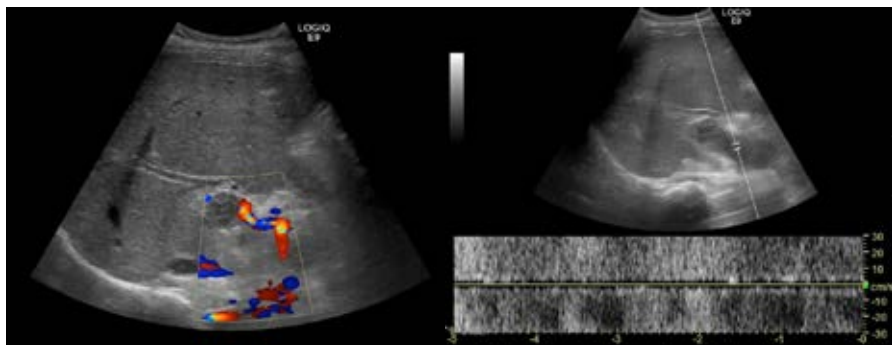


Фиг. 6 Тромбоза на v.hepatica след РФА СТ



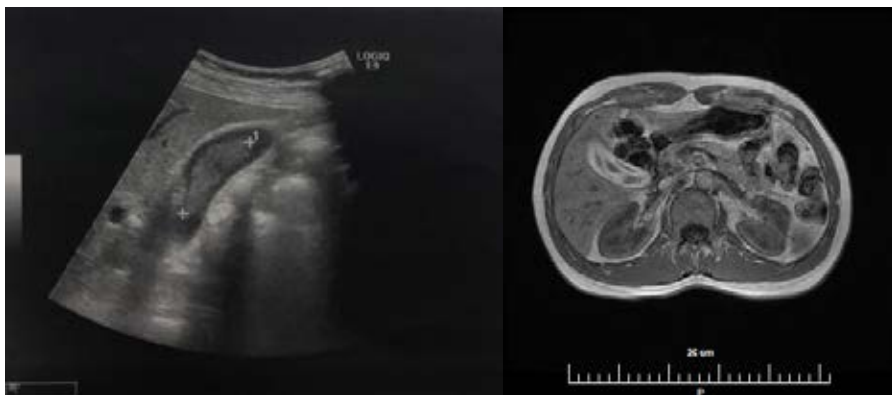
Фиг. 7 Тромбоза на v. portae (УЗТ Doppler)

Фиг. 8 Тромбоза на v. portae (УЗТ Doppler) липса на кръвен



Фиг. 9 Хемобилия (УЗТ)

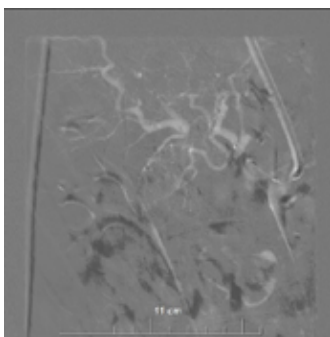
Фиг. 10 Хемоиблия (MRT)



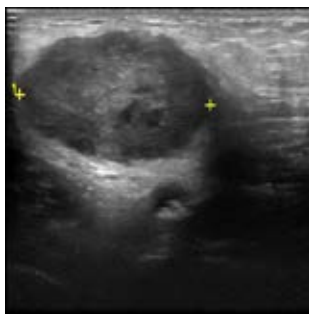
Фиг. 11 Хемобилоза от папила
фатери ендоскопски образ



Фиг. 12 MRT
– холангиография



Фиг. 13 Супраселективна емболизация на артерия хепатика декс-
тра (хемостаза)



Фиг. 14 Имплантационна кожна метастаза след РФА

Усложнения, дефинирани като билом и абсцес наблюдавахме между 3 и 15 ден след излизане от клиниката.

Само при една пациентка с нискодиференциран НСС и цироза клас В, констатирахме усложнена след RFA, cool tip система, имплантационна кожна метастаза, два месеца след процедурата. (Фиг. 14)

В един от случаите с RFA, по повод на първичен НСС, с цироза клас С се разви клинично значим хемоторакс, наложил торакален дренаж с добър изход. Размерът на тумора беше 30 мм със субкапсулна локализация близо до квафрагмата. В нашата серия не сме имали усложнения с чернодробна недостатъчност, перфорация на кух орган, пневмоторакс, билиарни стенози с еквивалент на холестаза, свързани с термична аблационна техника.

Не установихме зависимост между профила на усложненията и моделът на термична аблация, прилагана от нас система (Colon, Berthold, MWA). При PEI моделът не сме наблюдавали големи усложнения, единствено болка и транзиторен фебрилитет в първите 24 ч. Споделяйки опыта на водещи експерти, разделяме усложненията, свързани с RFA на две категории: едните, свързани с навигационното прицелване (позициониране) на активният работен електрод; и другите, свързани с термичната трансмисия.

Повечето усложнения, като кръвене, абсцедиране, гастроинтестинална перфорация, са резултат на неподходящ достъп и пункционна техника. Според нашия опит, необходимите мерки за минимизиране на усложненията, свързани с RFA, са преди всичко прецизна селекция на пациенти, със задълбочена предварителна оценка, вкл. и PET-сканиране, споделено от нашия колектив като пилотен проект. Пациентите с Child В и С цироза и тумор, локализиран до витални с-ри, изискват особено задълбочен анализ.

Най-подходящият достъп трябва да се съобрази със състоянието на пациента: перкутанен? Лапароскопски? С лапаротомия?. Важен елемент на експертизата е полза/риск/. Особено важно е познанието на теорията и практиката на усложненията, свързани с RFA-техники, ранното им откриване от извършващия процедурите екип и реализиране на адекватен терапевтичен отговор.

Библиография

1. Buscarini E, Buscarini L. Radiofrequency thermal ablation with expandable needle of focal liver malignancies: complication report. *Eur Radiol* 2004; 14:31-37 .
2. De Baere T, Risse O, Kuoch V, et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 695-700.
3. Hansen PD, Rogers S, Corless CL, Swanson LL, Siperstien AE. Radiofrequency ablation lesions in a pig liver model. *J Surg Res* 1999;87: 114-121.
4. Kim SH, Lim HK, Choi D, et al. Changes in bile ducts after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: frequency and clinical significance. *AJR Am j Roentgenol* 2004;183:1611-1617.
5. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000; 214:761-768.
6. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multi- center study. *Radiology* 2003;226:441-451.
7. Masaaki Akahane, Hisao Koga, Nobuyuki Kato, Haruyasu Yamada, Kazuhito Uozumi, Ryosuke Tateishi, Takuma Teratani, Shuichiro Shiina, Kuni Ohtomo. Complications of Percutaneous Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: Imaging Spectrum and Management. *RadioGraphics* 2005; 25:S57-S68.
8. Patterson EJ, Scudamore CH, Owen DA, Nagy Buczkowski AK, Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effects of blood flow and treatment time on lesion size. *Ann Surg* 1998;227: 559-565.
9. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 10th edn. London: Blackwell Science. 1997.

Усложнения след TACE. Предиктивни фактори. CEUS, CT и MRI – диагностични акценти

TACE е терапевтична опция в случаи с нерезектабилен първичен чернодробен карцином (HCC), първичен интрахепатален холангиоцелуларен карцином и при метастатичен рак от колоректален карцином (CRC), невроендокринни тумори (NET) и от меланом.

TACE е терапевтична опция, най-често предпочитана за лечение на HCC и чернодробни метастази от CRC, NET и очен меланом (1,3). В някои случаи се прилага като адювантна терапия след чернодробна резекция като bridge-терапия предичернодробна трансплантация. Различните TACE – техники включват селективна или супраселективна катетаризация и използване на различни хемотерапевтични и емболизиращи агенти. През последните години се разработиха калибрирани синтетични микросфери, натоварени с химиотерапевтичен агент. Това осъществява удължено освобождаване на висока концентрация в туморната клетка, като регулира преминаването им в системната циркулация, с предотвратяване на страничните ефекти (4,5). Тази техника е DEB-TACE (Drug-emitting beads), различна от конвенционалният TACE, при който хемотерапевтичният агент се прилага заедно с lipiodol и последващ емболизиращ материал. Не се съобщават различия по отношение на страничните ефекти при двата метода, като се счита, че DEB се понася по-добре (4). Независимо, че TACE се приема като безопасна процедура, тя не е лишена от усложнения, като най-чести са острия холецистит и левкопения (8). Други съобщавани усложнения са белодробен емболизъм, чернодробна исхемия, чернодробен абсцес, билиарни лезии и, по-рядко, остър панкреатит (9,11).

Споделяме нашия опит, във формат: мултидисциплинарен екип от гастроентерологични, образни и интервенционални ангиологични експерти по отношение на усложнения, свързани с TACE процедурта с акцент ранното диагностициране с мултипараметричен ултразвук (CEUS, B-Flow, Doppler), CT или MRT-верификация, с или без клиничко-

лабораторна изява на постемболизационен синдром (PES).

Материалът обхваща тригодишен период с извършени 25 TACE процедури при 15 мъже и 10 жени, на възраст 45-76 години, при които е извършен TACE, след предпроцедурна оценка за коморбидност, лабораторен анализ, включващ ПКК, хемостаза, чернодробни и бъбречни функционални тестове α -фетопротеин, HBs Ag, HCV антиген, хистологична верификация, CEUS, CT, MRI. Всички пациенти са представени на мултидисциплинарен туморен борд (онколог, хематолог, хирург, интервенционален ангиолог, образен експерт, патоморфолог), като случаите с НСС са съобразени с BCLC насоките (12,13) и EASL (14). В случаите с чернодробни метастази, се приложи палиативен TACE. За абсолютни контраиндикации приехме декомпенсираната цироза (Child), жълтеница, енцефалопатия, рефрактерен асцит, портална тромбоза, артериовенозен шънт, бъбречна недостатъчност.

Всичките процедури се извършиха от интервенционален ангиолог (кардиолог, в някои случаи), със Seldinger техника пред феморалната артерия, със селективна или суперселективна катетризация с апликацията на дохогubicin и lipiodol при пациенти с НСС и ириномекан при метастази или DEB в случаи предимно с мутилобарно туморно присъствие.

При всички пациенти се извърши US-проследяване с мултипараметричен GE-9 апарат (CEUS, B-Flow, Doppler), CT и MRI на фирма General Electric с оценка по RESIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

Предпочитаната от нас класификация на усложненията е на National Cancer Institute, групирани като I степен или лека (втора) или умерена (трета) степен с по-дълга хоспитализация, четвърта степен (заплашваща смърт) и пета степен (смърт). Към леките (първа степен) усложнения в нашия случай отнасяме PES (температура, левокоцитоза, аминокрасеминаземия, болка), неналагащи болничен престой. Към втора степен отнасяме случаите с остър холецистит, консервативно третиране и проследяване без необходимост от хирургия. Трета степен са случаите от нашата серия, наложили дренажни перкутанни процедури при процес, билом и билиарна ектазия (дилатация). Четвърта степен се отнася за заглъбочаваща се чернодробна декомпенсация с нарастващ асцит, портална енцефалопатия,

продължителна хоспитализация, включително лигиране на езофагеални варици.

Анализирани са резултатите от извършени TACE процедури при 25 пациенти с общо 32 интервенции и установени 18 усложнения от първа до четвърта степен по класификацията на National Cancer Institute (NCA): Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 13 от пациентите с TACE бяха с НСС, а останалите 12 – с метастатичен карцином от първичен колоректален CRC (10) и NET (2).

10 от пациентите с НСС бяха с HCV асоциация, в HCV инфекция и 1 с аклохолна генеза. При 12 от пациентите установихме PES с еквивалент на болка в областта дясното подребрие, фебрилитет, левкоцитоза, трансеминаземия. При 6 от тази серия се наложи тридневна хоспитализация, като при 3 се изолира E. Coli. контаминация от хемокултура. При всички пациенти с PES се стартира терапия с широкоспектърен антибиотик, в случаите с положителна хемокултура, свързани с резултата от антибиограмата. PES констатирахме на 3-7 ден. При 1 от лекуваните с TACE се задълбочи едемо-асцитната декомпенсация с маркирано начало на 7 ден след процедурата с клиникалабораторни, US (CEUS, B-Flow, Doppler) и психометрични тестове за средна степен портална енцефалопатия (фиг.1).

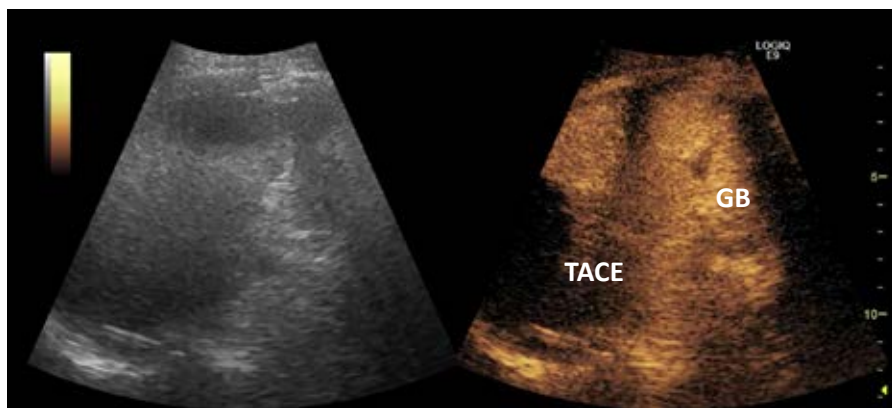
Фиг.1



Наложи се хоспитализация, с овладяване на симптоматиката, вкл. И енцефалопатията на 5 ден от преминалите в клиниката с приложение на пълен набор от терапевтични мероприятия по отношение на едемоасцитна декомпенсация.

При един пациент установихме остър некалкулозен холецистит на 72 час след TACE с конвенционален US, потвърден с CEUS(фиг. 2,3).

Фиг. 2 Некалкулозен холецистит след TACE (CEUS)

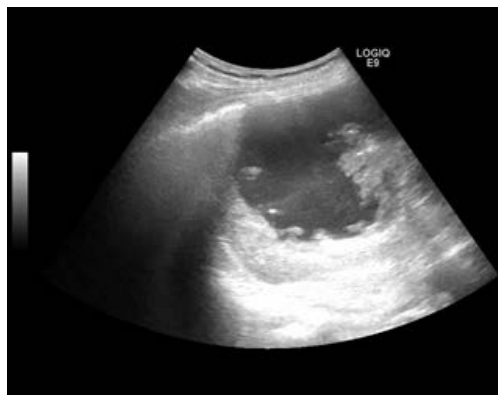


фиг. 3 Некалкулозен холецистит след TACE (CT)



Клинико-лабораторната симптоматика отзвуча на 4 ден след консервативното лечение с антибиотици и хепатопротектори без да се наложи оперативна намеса. При 4 пациента установихме течноеквивалентни колекции в черния дроб на 7-9 ден след TACE с конвенционален US, CEUS, в дебюта и потвърдени 2 стерилни билома, 1 инфектиран билом и 1 чернодробен абсцес, след дренажни перкутанни процедури под ехографски контрол с изолиране на *E. Coli* и *S. Eridermidis*. Усложнените с абсцес първични лезии бяха с размери 3.5-5 см, в 1 от случаите с билобарна локализация (фиг. 4,5), потвърдени със СТ.

Фиг. 4 абсцес след TACE (US)



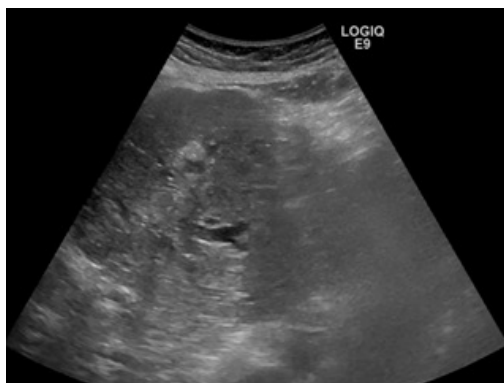
Фиг. 5 билобарно абсцедиране (CT)



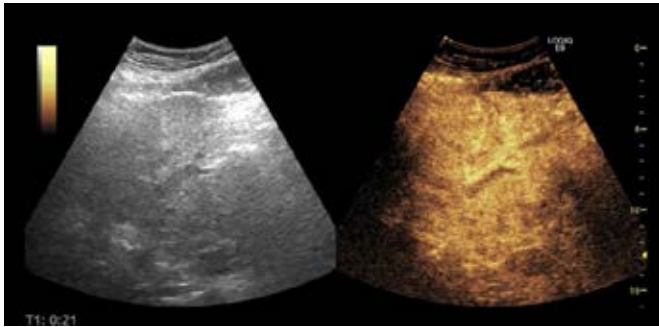
Лечебната процедура финализира с инсталиране на перкутанен гренирац катетър на фона на адекватен антибиотичен цикъл с продължителност на гренажа 7-42 дни.

В един от случаите след втори DEB/TACE по повод на HCC/HBV цироза , установихме сегментна интрахепатална холестаза с минимално отклонение в стойностите на ASAT, ALAT, GGT и билирубин на 30 ден след процедурата с US, CEUS, MRI (фиг. 6,7,8) без клиничко-лабораторна констелация на холангит.

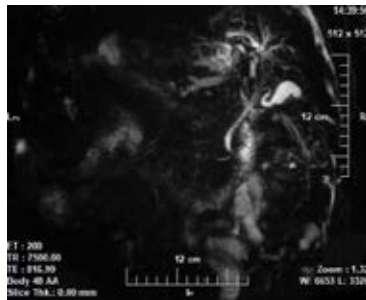
фиг. 6 Сегментна билиарна дилатация (US)



Фиг. 7 Сегментна билиарна дилатация (CEUS)



Фиг. 8 Сегментна билиарна дилатация (MR cholangiography)



Проведе се терапия с антибиотици, хемопротектори, с УЗТ, лабораторно-клинично мониториране, без дренаж поради сегментния характер на холестазата (wait and watch).

Наблюдаваните /установени/ усложнения след TACE в нашата серия са представени на табл. 1

Усложнения от TACE

Общ брой (n – 25)		
Големи усложнения	HCC (n – 13)	Метастази (n – 12)
Цирозна декомпенсация	1	0
Остър холецистит	1	0
Чернодробен абсцес	1	1
Билом	1	1
Сегментна билиарна дилатация	1	0

Общ брой (n – 12)		
Малки усложнения	HCC	Метастази
PES	9	3

Усложнения според NCI

	HCC	Метастази
I степен (n – 12)	9	3
II степен (n – 2)	2	0
III степен n(3)	3	0
IV степен	0	0
V степен	0	0

Първата емболизация на тумори е описана от Doyon през 1974г. (18). Jamada et. al. През 1983г. въвеждат TACE с добавяне на химиотерапевтичен агент заедно с емболизиращ материал (20).

Усложненията след TACE са редки, с честота по-малка от 5% в големите серии, като се срещат

по-често при портална обструкция, силно намален чернодробен функционален резерв, билиарна обструкция, предшестваща резекция, прегозиране на lipiodol и неселективна емболизация (23).

Най-честото усложнение – PES присъства в нашата серия, като вероятна причина е чернодробната исхемия, разтягане на глисоновата капсула и исхемия на а. cistica (26). В този случай, ехографското мониториране с CEUS и B-FlowDoppler моделиране е диагностичен и терапевтичен арбитър за изключване на по-сериозна причина като остър холецистит, чернодробен абсцес, билиарна обструкция, чернодрог-

робна декомпенсация с едемо-асцит и енцефалопатичен еквивалент. Ехографското изследване с пълен обем (CEUS, B-Flow, Doppler) е в дебюта на установяване на големи усложнения след TACE в ранната фаза след TACE (след процедурата, в т.ч. чернодробен абсцес, билом, като първо средство на избор в нашата серия. Установената от нас предиспозиция за абсцедиране при по-големи от 3 см лезии се споделя от повечето изследователи в големи серии (29).

Установената от нас сегментна билиарна екстразия е рядко усложнение след TACE, потвърдена с CEUS и B-Flow моделиране, като се счита, че е резултат на исхемия на клончета на артериалната васкулатура с резултат микростеноза, което е в основата на образуването на билкоми (28). Наблюдаваното чернодробно абсцедиране, добре дефинирано с US и микробиологична верификация с дренаж е свързано не само с по-големият обем на първичната лезия (HCC, метастаза), но и с възможен билиоинтестинален байпас при пациенти в напреднала възраст, диабет и портална оклузия (33). Практиката ни показва, че чернодробни абсцеси с такъв произход са показани за дренаж при размери по-големи от 3 см. или консервативно при по-малък размер или с мултиплен характер, финализирани с аспирация и микробиологична верификация (34).

В нашата сравнително малка серия не сме наблюдавали усложнения като остър панкреатит (0.9 – 1%) (32), бъбречна недостатъчност (32), чернодробна руптура (0.6%), при по-големи от 10 см. тумори (25), респираторен дистрес синдром (RDS) (0.05%) (35).

В заключение, усложненията, свързани с TACE като терапевтичен модел при вторични и първични тумори на черния дроб не са честти, а в контекста на поставената ни цел абдоминалната ехография, с всички приложения е диагностичен арбитър в клиничният дебют, съизмерим като чувствителност и специфичност с MRT, MRI и CT. Важността на проблема предполага обобщен анализ на усложненията след TACE от всички експертни центрове в национален план, съобразен с опита на изследователи с големи серии от чужбина.

Библиография

1. Carr BI. Hepatocellular carcinoma: current management and future trends. *Gastroenterology*. 2004;127:S218–24.
2. Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, Lenz HJ, Warren RS, Naughton MJ, et al. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol*. 2006;24:1395–403.
3. Venook AP. Embolization and chemoembolization therapy for neuroendocrine tumors. *Curr Opin Oncol*. 1999;11:38–41.
4. Tsurusaki M, Murakami T. Surgical and locoregional therapy of HCC: TACE. *Liver Cancer*. 015;4:165–75.
5. Yamaguchi A, Taniguchi H, Kunishima S, Koh T, Yamagishi H. Correlation between angiographically assessed vascularity and blood flow in hepatic metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer*. 2000;89:1236–44.
6. Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, Kauh JS, Khanna V, Kim HS. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Surg Oncol*. 2010;101:476–80.
7. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:41–52.
8. Llovet JM, Real MI, Montañana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1734–9.
9. Tasneem A, Abbas Z, Luck N, Hassan S, Faiq S. Adverse events following transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma and factors predicting such events. *J Pak Med Assoc*. 2013;6:239–44.
10. Alcívar-Vásquez JM, Ontanilla-Clavijo G, Ferrer-Ríos MT, Pascasio-Acevedo JM. Acute necrotizing pancreatitis after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: an unusual complication. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014;106:147–9.
11. Kim SI, Jin YJ, Cho SG, Shin WY, Kim JM, Lee JW. Duodenal perforation and esophageal ischemia following transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Medicine*. 2016;95:e3987.
12. Forner A, Llovet J, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379:1245–55.

13. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391:1301–14.
14. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASLEORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56:908–43.
15. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30:52–60.
16. Bargellini I, Bozzi E, Campani D, Carrai P, de Simone P, Pollina L, et al. Modified RECIST to assess tumor response after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: CT-pathologic correlation in 178 liver explants. *Eur J Radiol*. 2013;82:e212–8.
17. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0, 2017 [accessed 28 Apr 2018]. Available in: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
18. Doyon D, Mouzon A, Jourde AM, Regensberg C, Frileux C. Hepatic, arterial embolization in patients with malignant liver tumours. *Ann Radiol (Paris)*. 1974;17:593–603.
19. Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology*. 1983;148:397–401.
20. Konno T. Targeting cancer chemotherapeutic agents by use of lipiodol contrast medium. *Cancer*. 1990;66:1897–903.
21. Chua TC, Liauw W, Saxena A, Chu F, Glenn D, Chai A, et al. Systematic review of neoadjuvant transarterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2010;30:166–74.
22. Toro A, Mahfouz AE, Ardiri A, Malaguarnera M, Malaguarnera G, Loria F, et al. What is changing in indications and treatment of hepatic hemangiomas. A review. *Ann Hepatol*. 2014;13:327–39.
23. Lee E, Leon Pachter H, Sarpel U. Hepatic arterial embolization for the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Int J Hepatol*. 2012;2012:471203.
24. Leung D, Goin J, Sickles C, Raskay B, Soulen M. Determinants of post-embolization syndrome after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2001;12:321–6.
25. Tu JF, Jia Z, Ying X, Zhang D, Li S, Tian F, et al. The incidence and outcome of major complications following conventional TAE/TACE for hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e5606.
26. Rammohan A, Sathyanesan J, Ramaswami S, Lakshmanan A, Kumar P, Srinivasan U, et al. Embolization of liver tumors: past, present and future. *World J Radiol*. 2012;4:405–12.

27. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127:S179–88.

28. Dhamija E, Paul SB, Gamanagatti SR, Acharya SK. Biliary complications of arterial hemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Diagn Interv Imaging*.

2015;96:1169–75. 566 c i r e s p . 2 0 1 8 ; 9 6 (9) : 5 6 0 – 5 6 7 Document downloaded from <http://www.elsevier.es/>, day 09/04/2019. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

29. Monier A, Gulu B, Duran R, Aho S, Bize P, Deltenre P, et al. Liver and biliary damages following transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: comparison between drug eluting beads and lipiodol emulsion. *Eur Radiol*. 2017;27:1431–1439.30. Nutu OA, Marcacuzco-Quinto A, Jimenez-Romero LC. Acute necrotizing pancreatitis after transarterial chemoembolization in candidates for a liver transplant. *MedClin (Barc)*. 2017;149:92–3.

31. She WH, Chan AC, Cheung TT, Chok KSH, Chan SC, Poon RT, et al. Acute pancreatitis induced by transarterial chemoembolization: a single-center experience of over 1500 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2016;15: 93–8.

32. Huo T, Wu JC, Huang YH, Chiang JH, Lee PC, Chang FY, et al. Acute renal failure after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of the incidence, risk factors, clinical course and long-term outcome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:999–1007. 33. Lv WF, Lu D, He YS, Xiao JK, Zhou CZ, Cheng DL. Liver abscess formation following transarterial chemoembolization.

Medicine (Baltimore). 2016;95:e3503.

34. Chung YF, Tan YM, Lui HF, Lo RH, Kurup A, Tan BH. Management of pyogenic liver abscesses — percutaneous or open drainage? *Singapore Med J*. 2007;48:1158–65.

35. Nhu QM, Knowles H, Pockros PJ, Frenette CT. Pulmonary complications of transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Respirol*. 2016;6:69–75.

Заклучение

Първичният хепатоцелуларен карцином, холангиоцелуларния карцином и вторичните тумори на черния дроб с друга първична локализация, са голямото предизвикателство за общопрактикуващата и тясноспециализирана медицинска общност, независимо от големите постижения на резекционната и трансплантационна хирургия, системната прицелна химиотерапия и политиките за превенция и проследяване. Тенденцията за нарастването на заболяемостта на първичните чернодробни тумори и смъртността от тях, както и смъртността от метастатичен чернодробен рак, предопределят обединените усилия на различни специалисти, свързани с онкологичната практика. Локорегионалните терапии, приложени като термични, интраартериални, криогенни, брахи- и екстракорпорални радиационни техники, отговарят на изискванията в случаи на нерезектабилност и неотговорили на медикаментозно лечение с прогресия на онкологичната болест. Споделените резултати от екип на една болнична онкологична общност, в сътрудничество с други онкологични центрове, са съизмерими със съобщените от световните и европейски практики, съобразени с правилата и насоките на съответните наши и международни институции (EASL, AASLD, ESMO, ECCN, WHO, БАИЧД, БАУМ). Резултатността в посока повишена преживяемост, подобро качество на живот и намалена смъртност е еквивалент на комплексният подход на туморния борд в качество на решение и изпълнение на тези техники. Крайната цел е ликвидация, намаляване на туморния товар с ЛРТ и, в някои случаи, конверсия от нерезектабилност – в резектабилност. Изказвам благодарност към всички колеги, съпричастни към проблема, за сътрудничеството и споделиеният опит.



Д-р. Стан Лазарев, д-р
Гастроентерология



Проф. д-р Асен Джинов, д-р
Медицинска онкология



Проф. д-р Ирина Костуркова, д-р
Нуклеарна медицина



Д-р Николай Недев
Лунгпатрия

Онкологичен колегиум
Аджибадем Сити клиник
Младост, Сърдечно-съдов
център, Болница Токуда



Д-р. Веселина Стойкова
Образна диагностика



Проф. Иво Петров
Интервенционална
кардиология



**Проф. д-р Зина
Божианска, д-р**
Патоморфология



Проф. д-р Керем Драгинов
Излъчно-чрндробна и
панкреатична хирургия



Проф. Любимир Гродзински
Ангиология и флебология

С благодарност за сътрудничеството:

Проф. Куртева, СБАЛО Дървеница
Проф. К. Тимчева, МБАЛ „Надежда“
г-р М. Колева, МБАЛ Сердика
г-р М. Таушанова, УМБАЛ „Софиямед“
г-р А. Томова, КОЦ Пловдив
г-р И. Тонев, КОЦ Пловдив

С признателност за дългогодишната съвместна дейност с проф. Крум Кацаров, ВМА и с уважение към пионерите на топлинните аблативни ЛРТ техники в България – проф. Никола Григоров и проф. Йордан Генов, УМБАЛ Царица Йоанна

*11 октомври, 2020 г.
Авторът*

