

Ближайшие и отсроченные осложнения трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами при нерезектабельных опухолях печени

© Е.А. ЗВЕЗДКИНА¹, А.Г. КЕДРОВА^{2,3,4}, Д.П. ЛЕБЕДЕВ², Д.Н. ПАНЧЕНКОВ⁵,
Д.А. АСТАХОВ⁵, Ю.А. СТЕПАНОВА⁶

¹Государственный научно-практический центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

²Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

³Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Российская Федерация

⁴Национальный медицинский исследовательский Центр им. акад. Е.Н. Мешалкина, Новосибирск, Российская Федерация

⁵Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, Москва, Российская Федерация

⁶Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А. В. Вишневского, Москва, Российская Федерация

Обоснование. За многолетний мировой опыт применения трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) при опухолях печени появились данные о ближайших и отсроченных осложнениях, которые, однако, представляют собой описание клинических наблюдений или составленных на их основе литературных обзоров. Систематизированные исследования, изучающие сроки возникновения осложнений и факторы риска, на текущий момент отсутствуют.

Цель. Оценить ближайшие и отсроченные осложнения трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами при лечении нерезектабельных злокачественных опухолей печени.

Методы. Ретроспективное наблюдательное неконтролируемое исследование, включившее 75 пациентов с нерезектабельным поражением печени (65 пациентов с метастазами, 10 пациентов с первичными злокачественными опухолями), которым было выполнено 102 операции трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами. Противоопухолевый эффект ТАХЭ оценивался по данным компьютерной томографии брюшной полости (КТ) и магнитно-резонансной томографии гепатобилиарной зоны (МРТ) с внутривенным контрастированием, выполняющихся в лимитированные сроки: не позднее 2 недель до (контроль 0), через 8–9 недель (контроль 1) и 16–17 недель после ТАХЭ (контроль 2). При возникновении осложнений диагностические исследования проводились по мере клинической необходимости.

Результаты. У 3 пациентов развилось поражение билиарного дерева. Процесс начался на 2–11 сутки после ТАХЭ с дилатации желчных протоков в единичных сегментах; изменения за 2–3 недели приняли билобарный характер, приведя к формированию билом (2 пациента) и некрозу перидуктальной паренхимы печени (1 пациент). Всем трем пациентам до ТАХЭ выполнялось стентирование желчных протоков из-за имеющейся билиарной гипертензии. У 2 пациентов развился панкреатит через 1–2 недели после ТАХЭ; при этом особенностей сосудистой анатомии, нецелевой эмболизации не отмечалось. У 17 пациентов через 2–4 мес. после ТАХЭ по данным КТ и МРТ отмечались явления холецистита. Изменения были бессимптомны, приводя к формированию мелких конкрементов в просвете желчного пузыря через 6–10 мес.

Заключение. Ближайшие осложнения ТАХЭ лекарственно насыщаемыми микросферами (1–3%) при лечении нерезектабельных опухолей печени связаны с патологией желчных протоков и поджелудочной железы, проявляются в первый месяц, имеют стадийность, влияют на соматическое состояние пациентов и требуют специфического лечения. Отдаленные осложнения (23%) связаны с реакцией желчного пузыря, развиваются спустя несколько месяцев, при этом бессимптомны и не требуют коррекции.

Ключевые слова: химиоэмболизация; микросфера; метастаз печени; гепатоцеллюлярный рак; холангиокарцинома

Immediate and Delayed Complications of Transarterial Chemoembolization with Drug-saturable Microspheres in Unresectable Liver Tumors

© Е.А. ZVEZDKINA¹, А.Г. KEDROVA^{2,3,4}, D.P. LEBEDEV², D.N. PANCHENKOV⁵,
D.A. ASTAKHOV⁵, YU.A. STEPANOVA⁶

¹State Scientific Center for Laser Medicine of Federal Medical and Biology Agency, Moscow, Russian Federation

²Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies of Federal Medical and Biology Agency, Moscow, Russian Federation

³Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁴E.N. Meshalkin National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

⁵Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

⁶Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Moscow, Russian Federation

Background. For many years of world experience in the use of transarterial chemoembolization (TACE) on liver tumors, data have appeared on immediate and delayed complications, which, however, represent a description of clinical observations or literature reviews compiled on their basis. There are currently no systematic studies that study the timing of complications and risk factors.

Aims. To evaluate immediate and delayed complications of transarterial chemoembolization with drug-saturable microspheres in the treatment of unresectable malignant liver tumors.

Materials and methods. A retrospective observational uncontrolled study that included 75 patients with unresectable liver disease (65 patients with metastases, 10 patients with primary malignant tumors) who underwent 102 transarterial chemoembolizations with drug-saturable microspheres. The antitumor effect of TACE was assessed according to abdominal computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging of the hepatobiliary zone (MRI) with intravenous contrast, performed within a limited time frame: no later than 2 weeks before (control 0), after 8–9 weeks (control 1) and 16–17 weeks after TACE (control 2). In the event of complications, diagnostic studies were performed as clinically necessary.

Results. 3 patients developed lesions of the biliary tree. The process began on days 2–11 after TACE with dilatation of the bile ducts in single segments; changes in 2–3 weeks took on a bilobar character, leading to the formation of bilomas (2 patients) and necrosis of the periductal liver parenchyma (1 patient). Before TACE, all three patients underwent bile duct stenting due to existing biliary hypertension. Two patients developed pancreatitis 1–2 weeks after TACE; at the same time, there were no features of vascular anatomy, non-target embolization. In 17 patients after 2–4 months after TACE according to CT and MRI, the phenomena of cholecystitis were noted. The changes were asymptomatic, leading to the formation of small stones in the gallbladder lumen after 6–10 months.

Conclusions. The immediate complications of TACE with drug-saturated microspheres (1–3%) in the treatment of unresectable liver tumors are associated with the pathology of the bile ducts and pancreas, appear in the first month, have a staging, affect the somatic condition of patients and require specific treatment. Long-term complications (23%) are associated with the reaction of the gallbladder, develop after a few months, while they are asymptomatic and do not require correction.

Keywords: chemoembolization; microsphere; liver metastasis; hepatocellular carcinoma; cholangiocarcinoma

Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) – это эндоваскулярная операция, которая стала альтернативной лечебной опцией при нерезектабельных злокачественных поражениях печени: с 2018 года метод внесен в схему лечения гепатоцеллюлярного рака, с 2021 года показания расширились и включили внутрипеченочную холангиокарциному, метастатический колоректальный и нейроэндокринный рак [1–4]. В то же время есть работы об успешном применении метода в лечении метастазов печени при раке молочной железы, редких опухолях других локализаций [5, 6].

Один из вариантов трансартериальной химиоэмболизации – использование лекарственно насыщаемых микросфер. Они способны впитывать раствор химиопрепарата, увеличивая свой объем в десятки раз; при введении в афферентные сосуды опухоли микросферы закупоривают их и, непосредственно в очаге, в течение 2–3 недель высвобождается цитостатик. Сами микросферы при этом уменьшаются в объеме и покидают сосудистое русло [7, 8]. Таким образом, в процедуру операции заложены два повреждающих фактора: воздействие на артериальные сосуды и длительное поступление цитостатика.

За многолетний мировой опыт применения трансартериальных вмешательств на опухолях печени появились данные о ближайших и отсроченных осложнениях, которые, однако, представляют собой

описание клинических наблюдений или составленных на их основе литературных обзоров, без учета технических особенностей операции и преморбидного фона [9, 10, 11]. Систематизированные исследования, изучающие сроки возникновения осложнений и их факторы риска, на текущий момент отсутствуют.

Цель

Оценить ближайшие и отсроченные осложнения трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами при лечении нерезектабельных злокачественных опухолей печени.

Методы

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное наблюдательное неконтролируемое исследование, включившее пациентов с нерезектабельным поражением печени: 65 – с метастазами (1 группа), 10 – с первичными злокачественными опухолями (2 группа). Было выполнено 102 операции трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами: 65 первичных и 22 повторных в 1 группе, 10 первичных и 5 повторных во 2 группе. Противоопухолевый эффект ТАХЭ оценивался по данным компьютерной томографии (КТ) брюшной полости (диагностический протокол 1) и магнитно-резонансной томографии (МРТ)

гепатобилиарной зоны (диагностический протокол 2) с внутривенным контрастированием, выполняющихся в строго лимитированные сроки: не позднее 2 недель до (контроль 0), через 8–9 недель (контроль 1) и 16–17 недель после ТАХЭ (контроль 2). При возникновении осложнений указанные диагностические исследования проводились по мере клинической необходимости, однако противоопухолевый эффект операции на них не оценивался.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование были:

- 1) гистологически верифицированные злокачественные опухоли печени;
- 2) нерезектабельное поражение печени;
- 3) выполнение диагностического протокола (КТ и/или МРТ) не позднее, чем за 14 дней до ТАХЭ;
- 4) соблюдение сроков контрольных исследований: 8–9 недель, 16–17 недель после ТАХЭ.
- 5) минимальный срок наблюдения после ТАХЭ – 3 месяца.

Критериями исключения были:

- 1) отказ пациента от операции ТАХЭ;
- 2) несоблюдение сроков контрольных обследований;
- 3) катамнез менее 3 месяцев;
- 4) предшествующее трансартериальное воздействие на печень в виде химиоинфузии, эмболизации печеночных артерий.

Пациенты включались в исследование с момента принятия решения о выполнении ТАХЭ, подписывали

добровольное информированное согласие на операцию.

Изначально всем больным планировалась одна процедура ТАХЭ. Повторные операции выполнялись пациентам, ответившим на терапию, при прогрессировании процесса.

Условия проведения

Операции трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами выполнялись в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» (г. Москва) одним рентгенохирургом.

Диагностические исследования проводились в центрах системы ФМБА России, а также по месту жительства пациентов с дистанционным консультированием результатов одним рентгенологом.

Лечение пациентов до и после ТАХЭ выполнялось в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» (г. Москва), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский Центр им. акад. Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации» (г. Новосибирск), клиническом медицинском центре Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова (г. Москва), а также онкологических учреждениях по месту жительства пациентов.

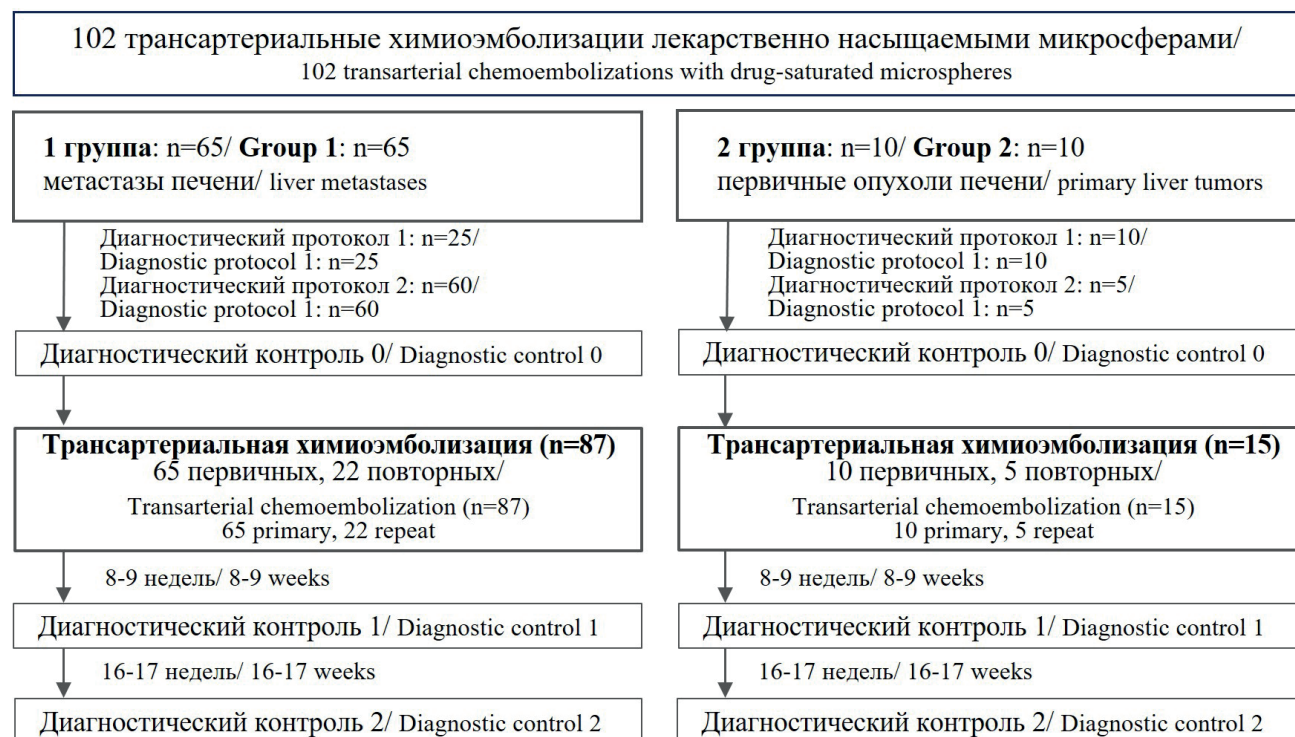


Рис. 1. Дизайн исследования.
Fig. 1. Study design.

Продолжительность исследования

Набор пациентов проводился с сентября 2017 г. по январь 2023 г., отслежена динамика на июнь 2023 г.

Описание медицинского вмешательства

Трансартериальная химиоэмболизация лекарственно насыщаемыми микросферами выполнялась в рентгеноперационных, оснащенных стационарными ангиографическими установками и анестезиологической аппаратурой, оборудованных рабочими местами операционной и анестезиологической медсестры. Все операции произведены на ангиографическом комплексе «Innova 3100 IQ» (General Electric, США) и «Allura Centron» (Philips, Нидерланды), которые укомплектованы плоскострельными цифровыми детекторами с диагональю 15 дюймов и набором специализированных программ: для визуализации внутриорганных сосудов малого калибра применялась запись ангиограмм в режиме DSA (Digital Subtraction Angiography, англ. – цифровая субтракционная ангиография), с возможностью выбора уровня субтракции (режим «Landmark»). Для облегчения селективной катетеризации целевого сосуда в сложных рентгеноанатомических областях и при прохождении извитых сосудов применялся рентгеноскопический режим «Roadmap».

Для обеспечения доступа в артериальное сосудистое русло использовались правая лучевая артерия (67 операций, 66%), левая лучевая артерия (20 операций, 20%), правая локтевая артерия (15 операций, 14%). Бедренные, плечевые и подмышечные артерии не использовались.

Для химиоэмболизации применялись микросферы «НераSphere» (MeritMedical, США) и «Сфера-Спектр» (ООО «Сфера-Спектр», Россия), насыщенных доксорубицином или иринотеканом (в зависимости от гистологического типа опухоли), с рабочими размерами 200-400 микрон. Для поиска афферентов опухоли проводилась ангиография, данные которой сопоставлялись с диагностическими исследованиями (КТ и МРТ). Процедура химиоэмболизации выполнялась посегментарно путем катетеризации микрокатетером артерий опухоли и введением лекарственно насыщаемых микросфер до достижения контрольной точки. Для подтверждения обработки опухоли и завершения химиоэмболизации всем пациентам проводились контрольные ангиографии. Процедура ТАХЭ осуществлялась под контролем общего состояния пациента, включая мониторинг сердцебиения, пульса и артериального давления. Перед хирургическим вмешательством всем пациентам проводилась премедикация седативными препаратами.

Основной исход исследования

В ходе исследования оценивались «истинные» конечные точки в виде случаев развития осложнений, зафиксированных на диагностических исследованиях (КТ или МРТ). При анализе проводилось сопоставление с преморбидным фоном, выполненным ранее лече-

нием, техническими моментами ТАХЭ, анатомическими особенностями сосудистого русла.

Дополнительные исходы исследования

Противоопухолевый эффект ТАХЭ оценивался по «суррогатной» конечной точке – суммарному объему опухолевого поражения печени, который рассчитывался по данным КТ или МРТ.

Анализ в подгруппах

Метастазы печени в 1 группе пациентов (n=65) представлены колоректальным раком (n=40), нейроэндокринным раком (n=10), аденокарциномами разных локализаций (n=15). У 30 больных печень была единственным пораженным органом-мишенью, у 35 – сочеталась с метастатическим поражением костей, легких, лимфоузлов, селезенки. У 42 пациентов первичный очаг удален, у 23 – не удален.

Во 2 группе (n=10) у 8 пациентов имелся гепатоцеллюлярный рак, у 2 – внутривенная холангиокарцинома. У 5 пациентов гепатоцеллюлярный рак развился на фоне цирроза печени, у 3 печень была цирротически не изменена. Внутривенная холангиокарцинома у 2 пациентов развилась на неизменной печени.

Внутри каждой подгруппы имелись пациенты, которым ТАХЭ выполнялась сразу при выявлении поражения печени и те, которым ТАХЭ выполнялась при прогрессировании на фоне противоопухолевого лечения.

Методы регистрации исходов

Для регистрации основных и дополнительных исходов исследования применялись компьютерная и магнитно-резонансная томография, методики выполнения которых отражены в рекомендациях профессиональных сообществ [12], а сроки регламентированы дизайном исследования.

При анализе основных исходов проводилось сопоставление ангиографии, КТ и МРТ с клинико-анамнестическими данными.

Этическая экспертиза

Протокол выполнения ТАХЭ одобрен Этическим Комитетом ФГБУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», протокол 83-ДК-с-1 от 23.06.2017, а также утвержден на заседании Ученого совета ФГБУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ от 12.12.2017, протокол №5.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: материал обработан статистически по общепринятым методикам, описанным в работе С. Гланца (1999), с использованием пакета программ «Statistica 10.0» (StatSoft, 2011). Нормальность распределения количественных переменных проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Так как распределение переменных

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с нерезектабельным поражением печени в 1 и 2 группах
Table 1. Clinical characteristics of patients with unresectable liver disease in groups 1 and 2

Стадия первичного очага / Stage of the primary lesion	Локализация первичного очага / Localization primary focus	Время с момента установления диагноза до поражения печени / Time since diagnosis to liver lesions	Условия с момента поражения печени до ТАХЭ / Conditions from liver lesions to TACE
1 группа (n=60) / Group 1 (n=60)			
Метаастазы колоректального рака/ Colorectal cancer metastases (n=40, 62%)			
T1 5% (n=2)	Прямая кишка/ Rectum 25% (n=10)	Сразу/ Straightaway 25% (n=10)	При прогрессировании на фоне терапии / With progression during therapy 40% (n=16)
T2 35% (n=14)	Сигмовидная кишка/ Sigmoid colon 37% (n=15)	Первые 6 мес./ First 6 months 25% (n=10)	
T3 42% (n=17)	Ободочная кишка/ Colon 32% (n=13)	7-18 мес./ 7-18 months 22% (n=9)	Сразу при выявлении поражения печени/ Immediately upon detection liver lesion 60% (n=24)
T4 18% (n=7)	Слепая кишка/ Cecum 5% (n=2)	1,5-5 лет/ 1,5-5 years 28% (n=11)	
Метаастазы нейроэндокринного рака / Metastases of neuroendocrine cancer (n=10, 15%)			
T1 20% (n=2)	Тонкая кишка/ Small intestine 40% (n=4)	Сразу/ Straightaway 20% (n=2)	При прогрессировании на фоне терапии/ With progression during therapy 60% (n=6)
T2 30% (n=3)	Легкое/ Lung 30% (n=3)	Первые 6 мес./ First 6 months 20% (n=2)	
T3 30% (n=3)	Поджелудочная железа/ Pancreas 20% (n=2)	7-18 мес./ 7-18 months 30% (n=3)	Сразу при выявлении поражения печени/ Immediately upon detection liver lesion 40% (n=4)
T4 20% (n=2)	Простата/ Prostate 10% (n=1)	1,5-5 лет/ 1,5-5 years 30% (n=3)	
Аденокарциномы разных локализаций / Adenocarcinomas of different localizations (n=15, 23%)			
T1 20% (n=3)	Молочная железа/ Breast 34% (n=5)	Первые 3 мес./ First 3 months 13% (n=2)	При прогрессировании на фоне терапии/ With progression during therapy 60% (n=9)
T2 33% (n=5)	Простата/ Prostate 20% (n=3)	4-7 мес./ 4-7 months 40% (n=6)	
T3 47% (n=7)	Поджелудочная железа/ Pancreas 13% (n=2)	1-2,5 года/ 1-2,5 years 27% (n=4)	Сразу при выявлении поражения печени/ Immediately upon detection liver lesion 40% (n=6)
	Желудок/ Stomach 13% (n=2)	2,5-6 лет/ 2,5-6 years 20% (n=3)	
	Тело матки/ Uterus body 13% (n=2)		
	Гортаноглотка/ Нурорharynx 7% (n=1)		
2 группа (n=10) / Group 2 (n=10)			
T2 50% (n=4)	Гепатоцеллюлярный рак / Hepatocellular cancer (n=8, 80%)		При прогрессировании на фоне терапии / With progression during therapy 20% (n=2)
T3a 37% (n=3)			
T3b 13% (n=1)			
T3a 100% (n=2)	Внутрипеченочная холангиокарцинома/ Intrahepatic cholangiocarcinoma (n=2, 20%)		При прогрессировании на фоне терапии / With progression during therapy 50% (n=1)
			Сразу при выявлении поражения печени / Immediately upon detection liver lesion 50% (n=1)

отличалось от нормального, в ходе анализа применялись непараметрические методы. Для количественных переменных рассчитывались медианы и квартили.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Клинические характеристики пациентов 1 и 2 групп, полученные из медицинской документации, представлены в таблице 1.

Основные результаты исследования

У 3 пациентов развилось поражение билиарного дерева. Процесс начался на 2–11 сутки после ТАХЭ и выглядел как резкое локальное расширение желчных протоков в единичных сегментах, выявляемое на КТ и МРТ. В течение 21 дня изменения прогрессировали, вовлекая новые сегменты и приняв билобарный характер. При этом, помимо локально расширенных желчных протоков, у 2 пациентов стали формироваться ограниченные внутрипеченочные жидкостные скопления с неоднородным содержимым (биломы), а у 1 развился некроз перидуктальной паренхимы печени (рис. 2).

Указанные изменения сопровождались подъемом температуры тела до 38–39 градусов, тошнотой и рвотой, болями в правом подреберье, подъемом уровня печеночных ферментов и билирубина в 5–10 раз; во всех случаях потребовалось специфическое лечение, в том числе хирургическое дренирование жидкостных скоплений.

Всем трем пациентам до ТАХЭ выполнялось стентирование желчных протоков из-за имеющейся билиарной гипертензии; у 2 пациентов ранее выполнялась резекция метастазов печени; все пациенты получали курсы химиотерапии. Среди пациентов, которым ранее выполнялась пластика желчных протоков, но без стентирования и билиарной гипертензии, подобных осложнений не было.

У 1 пациента через 2 дня после ТАХЭ развился отечный панкреатит, у 1 больного через 14 дней – острый интерстициальный панкреатит со скоплениями жидкости в парапанкреатической клетчатке, что было выявлено по данным компьютерной томографии. Указанные изменения сопровождались повышением уровня амилазы в крови, тошнотой и рвотой, болями в правом подреберье и эпигастрии.

При сопоставлении с данными ангиографии сосудистая анатомия чревного ствола и его ветвей была типичная, нарушения проходимости магистральных сосудов в зоне ТАХЭ не зафиксировано (рис. 3). На фоне консервативной терапии, а также хирургического дренирования жидкостных скоплений явления панкреатита были купированы.

У обоих пациентов первичный очаг располагался вблизи сосудов печени (аденокарцинома поперечной ободочной кишки, восходящей ободочной кишки); больные неоднократно получали курсы химиотерапии после хирургического удаления первичного очага. Каких-то факторов риска, связанных с сосудистой анатомией и техническим ходом ТАХЭ, выявлено не было.

У 15 пациентов 1 группы (23%), 2 пациентов 2 группы (20%) отмечался холецистит. Он диагностировался на КТ и МРТ через 8–16 недель после ТАХЭ и выглядел как слоистость и утолщение стенки желчного пузыря. Эти изменения были случайной находкой и не отражались на соматическом состоянии; при наблюдении в динамике через 6–10 мес. у половины пациентов (n=9) сформировались мелкие конкременты в просвете желчного пузыря (рис. 4).

У 21 пациента с конкрементами желчного пузыря, имеющимися до ТАХЭ, после операции изменения состояния не отмечалось. У 11 пациентов в течение первого года после ТАХЭ появились мелкие конкременты в просвете желчного пузыря, без изменения его стенок.

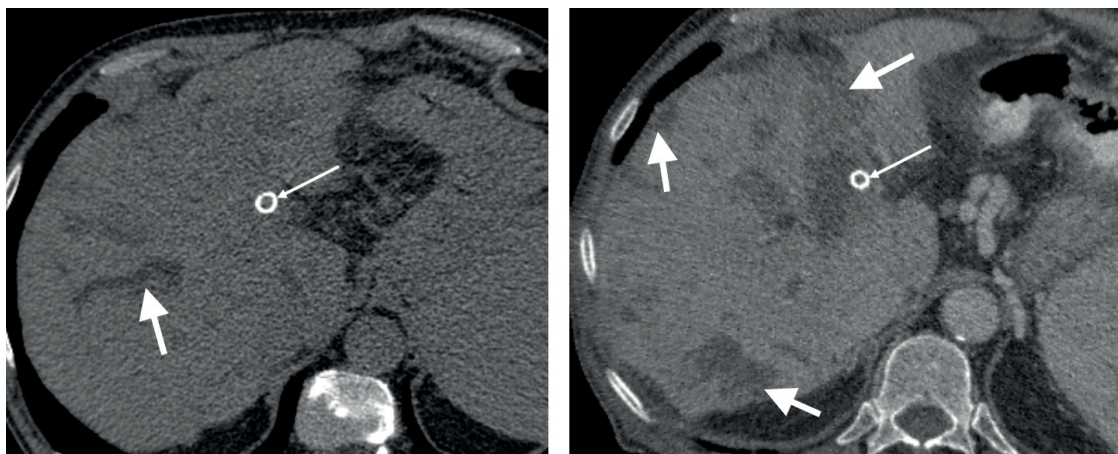


Рис. 2. Пациент с метастазами рака восходящей ободочной кишки, 6 месяцев после стентирования холедоха. На КТ через 2 суток после ТАХЭ отмечается локальное расширение желчных протоков в одном сегменте (большая стрелка); стент в холедохе (тонкая стрелка). КТ через 20 дней после ТАХЭ демонстрирует полисегментарное поражение в виде локального расширения желчных протоков и билом (большие стрелки); стент в холедохе (тонкая стрелка).

Fig. 2. A patient with metastatic cancer of the ascending colon, 6 months after common bile duct stenting. CT 2 days after TACE shows local dilatation of the bile ducts in one segment (large arrow); stent in the common bile duct (thin arrow). CT 20 days after TACE demonstrates multisegmental lesions with local dilatation of the bile ducts and bilomas (large arrows); stent in the common bile duct (thin arrow).

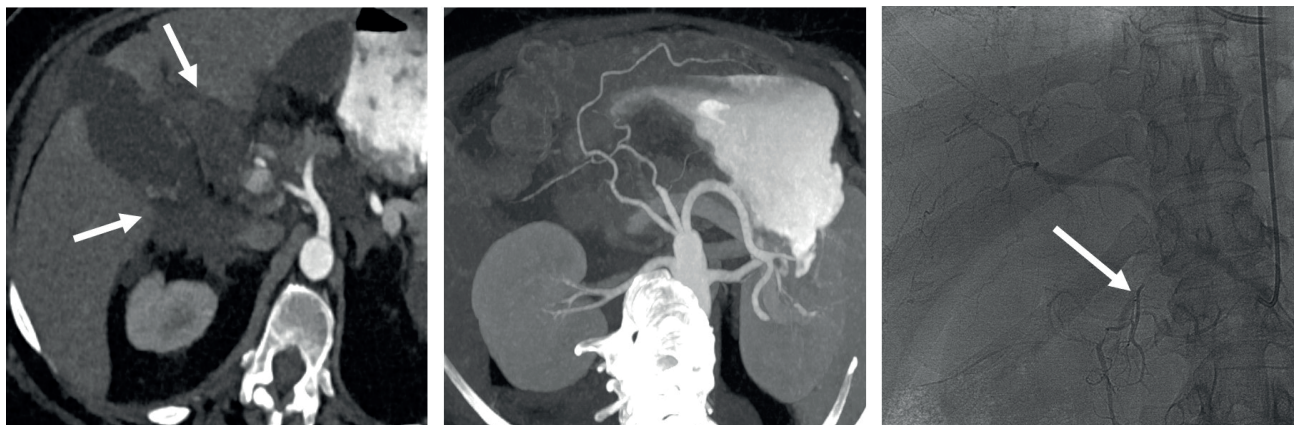


Рис. 3. Пациент с метастазами рака поперечной ободочной кишки. На КТ через 14 дней после ТАХЭ имеется выпот в парапанкреатической клетчатке и сальниковой сумке (стрелки), паренхима головки поджелудочной железы отечна. Прокходимость магистральных артерий в зоне ТАХЭ не нарушена (КТ, МIP-реконструкция). Контрольная ангиография во время ТАХЭ демонстрирует нормальное контрастирование в бассейне левой желудочной артерии (стрелка).

Fig. 3. Patient with metastases of transverse colon cancer. On CT 14 days after TACE, there is an effusion in the peripancreatic tissue and omental bursa (arrows), the parenchyma of the head of the pancreas is edematous. The patency of the main arteries in the TACE area is not impaired (CT, MIP-reconstruction). Control angiography during TACE demonstrates normal contrast enhancement in the territory of the left gastric artery (arrow).

Дополнительные результаты исследования

После двух контролей ТАХЭ 51 пациент (79%) ответил на лечение, что выразалось в уменьшении суммарного объема опухолевого поражения печени. 14 пациентов (21%) на лечение не ответили, поскольку у них наблюдалось увеличение суммарного объема пораженной паренхимы печени и появление свежих метастазов.

Нежелательные явления

После ТАХЭ отмечались явления постэмболизационного синдрома (тошнота, субфебрильная температура, боль в правом подреберье), потребовавшие симптоматической терапии и разрешившиеся в течение 1–3 дней.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

По нашим данным, ближайшие осложнения ТАХЭ, проявившиеся в первые 2 недели после операции, были связаны с поражением желчных протоков и реакцией поджелудочной железы, и потребовали специфического лечения. Факторами риска стали стентирование желчных протоков как индикатор имеющегося неблагополучия со стороны билиарного дерева, а также оперативные вмешательства вблизи сосудов печени и поджелудочной железы. Отдаленные осложнения, развившиеся спустя 2–4 мес. после ТАХЭ, выражались в явлениях холецистита и были случайной находкой; каких-либо факторов риска выявлено не было.

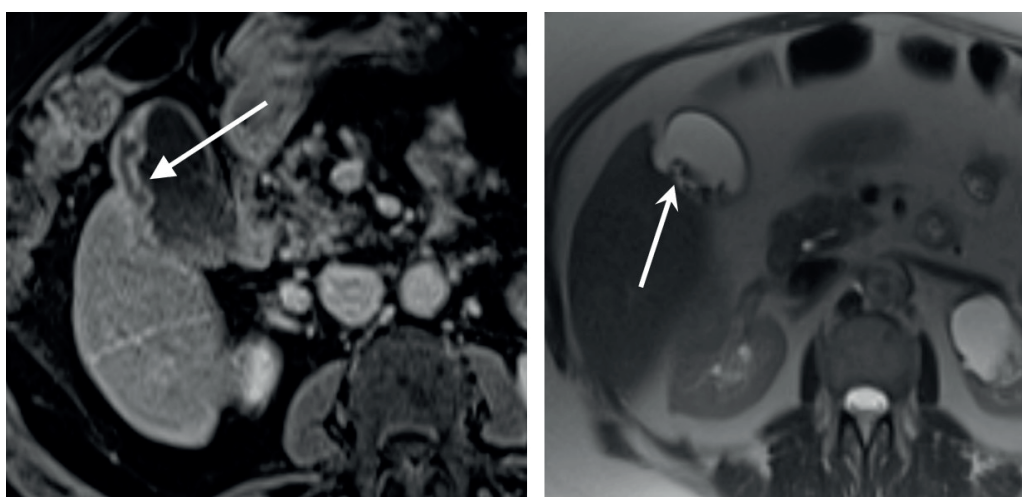


Рис. 4. Пациент с метастазами рака сигмовидной кишки. МРТ через 8 нед. после ТАХЭ демонстрирует утолщение и слоистость стенки желчного пузыря (стрелка). МРТ через 6 мес. после ТАХЭ демонстрирует мелкие конкременты в просвете желчного пузыря (стрелки).

Fig. 4. Patient with metastases of sigmoid colon cancer. MRI 8 weeks after TACE demonstrates thickening and layering of the gallbladder wall (arrow). MRI 6 months after TACE demonstrates small stones in the lumen of the gallbladder (arrows).

Обсуждение основного результата исследования

Осложнения трансартериальных вмешательств на печеночных артериях на сегодняшний день активно обсуждаются среди экспертов. Прежде всего это связано с потенциальным негативным воздействием на парабилиарные сосудистые сплетения, питающие стенки желчных протоков [13].

I. Sakamoto в своем исследовании выделяет два фактора: 1) прямую закупорку парабилиарных сплетений; 2) стеноз желчного протока на фоне ишемии, вызывающий застой желчи и пропотевание ее в окружающие ткани [14].

Эта стадия токсико-ишемического холангита проявляется на диагностических исследованиях в виде локального расширения внутрипеченочных желчных протоков и имеет разные названия: разветвленная биллома, дилатация желчных протоков с внесосудистым скоплением желчи вдоль портального тракта [15, 16]. Иногда эту патологию ошибочно расценивают как билиарную гипертензию, что требует сопоставления с цифрами билирубина [14].

Даже после прекращения трансартериального воздействия в 90% случаев развивается обструкция прилежащей ветви воротной вены и некроз печени из-за химической агрессивности желчи [17, 18]. Причем численные изменения могут проявляться не сразу. S. Kobayashi, по данным аутопсии, показал, что некроз желчных протоков после ТАХЭ при гепатоцеллюлярном раке развивается в 9% случаев [17]. S. Phongkitkarun указывает, что патология желчных протоков после внутриартериальной химиоинфузии встречается в 57%, причем развивается через 1–12 месяцев после лечения [19].

В представленном исследовании мы столкнулись с патологией билиарного дерева, развившейся в ближайший период после ТАХЭ и проявившейся локальным расширением желчных протоков, формированием биллом и перидуктального некроза паренхимы печени. Заметим, что изменения явно имели стадийность, хотя предотвратить их прогрессирование не получилось. При этом у всех больных был общий фактор риска – билиарная гипертензия, потребовавшая стентирования желчных протоков. Данный аспект, по нашему мнению, следует учитывать при отборе пациентов на трансартериальные вмешательства на печеночных артериях.

Отсроченные осложнения в виде холецистита, встретившиеся в нашем исследовании у каждого пятого больного, по всей вероятности, являются следствием комбинации нарушений микроциркуляции и токсического эффекта цитостатика; однако в виду низкой интенсивности воздействия этих факторов успевают сработать компенсаторные механизмы, не приводя к фатальным последствиям для пациента.

Другим потенциально опасным осложнением ТАХЭ является панкреатит, однако не все случаи проявляются клинически. K. Khan с коллегами еще в 1993 г. заметил, что у 40% пациентов после неселективной долевой химиоэмболизации липиодолом гепатоцеллю-

лярного рака бессимптомно повышается уровень панкреатических ферментов [20]. Частота симптоматического острого панкреатита после ТАХЭ составляет от 2 до 4% [21, 22]. При этом ключевые факторы риска до сих пор не установлены.

В нашем исследовании симптоматический панкреатит развился у 2 пациентов и проявился в ближайшие 2 недели. Поскольку признаков нецелевой эмболизации и особенностей сосудистой анатомии не отмечалось, даже несмотря на проводимое ранее хирургическое лечение, можно предположить, что осложнение имеет токсико-ишемическую природу ввиду двухкомпонентного воздействия ТАХЭ и, по сути, является многофакторным.

Имеющиеся в литературе данные о 1,4%–7,4% частоте абсцессов печени после химиоэмболизации микросферами в нашем исследовании не подтвердились, что, вероятно, связано со своевременной диагностикой осложнений и предотвращением инфекционных процессов [23].

Ограничения исследования

Ограничением исследования является его ретроспективный характер и отсутствие контрольной группы. В то же время осложнения ТАХЭ изучались на гистологически разнородных опухолях печени, на разных стадиях заболевания и с разным прогнозом выживаемости, что повышает воспроизводимость результатов в других клинических группах.

Заключение

Таким образом, трансартериальная химиоэмболизация лекарственно насыщаемыми микросферами при лечении нерезектабельных опухолей печени имеет ближайшие и отсроченные осложнения. Ближайшие осложнения встречаются редко (1–3%), связаны с патологией желчных протоков и поджелудочной железы, проявляются в первый месяц, влияют на соматическое состояние пациентов и требуют специфического лечения. При этом явным фактором риска является билиарная гипертензия.

Отдаленные осложнения встречаются часто (23%), связаны с реакцией желчного пузыря, развиваются спустя несколько месяцев после операции, при этом не влияют на соматическое состояние больных и не требуют коррекции.

Выявленные осложнения, с учетом сроков возникновения и выраженности клинических проявлений, вероятнее всего являются следствием двухкомпонентного противоопухолевого механизма ТАХЭ, что следует учитывать при динамическом наблюдении за такими пациентами.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. Ассоциация онкологов России, Междисциплинарное общество специалистов по опухолям печени, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии «Российское общество рентгенологов и радиологов». Рак печени (гепатоцеллюлярный). Клинические рекомендации РФ - 2022.
2. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018; 29(4):238–255. DOI:10.1093/annonc/ndy
3. Lucatelli P, Burrel M, Guiu B. CIRSE Standards of Practice on Hepatic Transarterial Chemoembolisation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021; 44: 1851–1867 DOI: 10.1007/s00270-021-02968-1.
4. Yoshino T, Cervantes A, Bando H. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with metastatic colorectal cancer. *ESMO Open*. 2023; 8(3): DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101558
5. Wang M, Zhang J, Ji S, Shao G. Transarterial chemoembolisation for breast cancer with liver metastasis: A systematic review. *Breast*. 2017; 36: 25–30. DOI: 10.1016/j.breast.2017.09.001.
6. Adam L, Savic L, Chapiro J. Response assessment methods for patients with hepatic metastasis from rare tumor primaries undergoing transarterial chemoembolization. *Clin Imaging*. 2022; 89: 112–119. DOI: 10.1016/j.clinimag.2022.06.013.
7. De Baere T, Plotkin S, Yu R, Sutter A. An in vitro evaluation of four types of drug-eluting microspheres loaded with doxorubicin. *J Vasc Interv Radiol*. 2016; 27(9):1425–1431. DOI: 10.1016/j.jvir.2016.05.015.
8. Kennoki N, Saguchi T, Sano T. Long-term histopathologic follow-up of a spherical embolic agent; observation of the transvascular migration of HepaSphere TM. *BJR Case Rep*. 2019; 5(1):20180066. DOI: 10.1259/bjrcr.20180066.
9. Lee HN, Hyun D. Complications related to transarterial treatment of hepatocellular carcinoma: a comprehensive review. *Korean J Radiol*. 2023; 24(3):204–223. DOI: 10.3348/kjr.2022.0395.
10. Carling U, Dorenberg EJ, Haugvik SP. Transarterial chemoembolization of liver metastases from uveal melanoma using irinotecan-loaded beads: treatment response and complications. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015; 38(6):1532–41. DOI: 10.1007/s00270-015-1093-4.
11. Singh BN, Zangan SM. Hepatocellular carcinoma rupture following transarterial chemoembolization. *Semin Intervent Radiol*. 2015; 32(1):49–53. DOI: 10.1055/s-0034-1396964.
12. CT/MRI LI-RADS® v2018 Technical Recommendations. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS/LI-RADS-CT-MRI-v2018> (доступно 06.09.2023)
13. Gaudio E, Franchitto A, Pannarale L. Cholangiocytes and blood supply. *World J Gastroenterol*. 2006; 12:3546–3552. DOI: 10.3748/wjg.v12.i22.3546.
14. Sakamoto I, Iwanaga S, Nagaoki K. Intrahepatic biloma formation (bile duct necrosis) after transcatheter arterial chemoembolization. *Am. J. Roentgenol*. 2003; 181:79–87. DOI: 10.2214/ajr.181.1.1810079.
15. Zhang B, Guo Y, Wu K, Shan H. Intrahepatic biloma following transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Incidence, imaging features and management. *Mol. Clin. Oncol*. 2017; 6:937–943. DOI: 10.3892/mco.2017.1235.
16. Spina J, Hume I, Pelaez A. Expected and unexpected imaging findings after 90Y transarterial radioembolization for liver tumors. *Radiographics*. 2019; 39(2):578–595. DOI: 10.1148/rg.2019180095.
17. Kobayashi S, Kozaka K, Gabata T. Pathophysiology and imaging findings of bile duct necrosis: a rare but serious complication of transarterial therapy for liver tumors. *Cancers*. 2020; 12(9): 2596. DOI: 10.3390/cancers12092596
18. Yu J., Kim K. W., Park M. S. et al. Bile duct injuries leading to portal vein obliteration after transcatheter arterial chemoembolization in the liver: CT findings and initial observations. *Radiology*. 2001; 221:429–436. DOI: 10.1148/radiol.2212010339.
19. Phongkitkarun S, Kobayashi S, Varavithya V. Bile duct complications of hepatic arterial infusion chemotherapy evaluated by helical CT. *Clin. Radiol*. 2005; 60:700–709. DOI: 10.1016/j.crad.2005.01.006.
20. Khan K, Nakata K, Shima M. Pancreatic tissue damage by transcatheter arterial embolization for hepatoma. *Dig Dis Sci*. 1993; 38(1):65–70. DOI: 10.1007/BF01296775
21. Tan Y, Sheng J, Tan H. Pancreas lipiodol embolism induced acute necrotizing pancreatitis following transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(48):e18095. DOI: 10.1097/MD.00000000000018095
22. Yamaguchi T, Seki T, Komemushi A. Acute necrotizing pancreatitis as a fatal complication following DC Bead transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol*. 2018; 9(4):403–407. DOI: 10.3892/mco.2018.1690
23. Toro A, Bertino G, Arcerito M. Lethal complication after transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. Hindawi Publishing Corporation. *Case Reports in Surgery*. 2015; 1: 6. DOI: 10.1155/2015/873601

References

1. Association of Oncologists of Russia, Interdisciplinary Society of Specialists in Liver Tumors, All-Russian Public Organization "Russian Society of Clinical Oncology", All-Russian Public Organization for the Promotion of Radiation Diagnostics and Therapy "Russian Society of Radiologists and Radiologists". Liver cancer (hepatocellular). Clinical recommendations of the Russian Federation - 2022.
2. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018; 29(4):238–255. DOI:10.1093/annonc/ndy
3. Lucatelli P, Burrel M, Guiu B. CIRSE Standards of Practice on Hepatic Transarterial Chemoembolisation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021; 44: 1851–1867 DOI: 10.1007/s00270-021-02968-1.
4. Yoshino T, Cervantes A, Bando H. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with metastatic colorectal cancer. *ESMO Open*. 2023; 8(3): DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101558
5. Wang M, Zhang J, Ji S, Shao G. Transarterial chemoembolisation for breast cancer with liver metastasis: A systematic review. *Breast*. 2017; 36: 25–30. DOI: 10.1016/j.breast.2017.09.001.
6. Adam L, Savic L, Chapiro J. Response assessment methods for patients with hepatic metastasis from rare tumor primaries undergoing transarterial chemoembolization. *Clin Imaging*. 2022; 89: 112–119. DOI: 10.1016/j.clinimag.2022.06.013.
7. De Baere T, Plotkin S, Yu R, Sutter A. An in vitro evaluation of four types of drug-eluting microspheres loaded with doxorubicin. *J Vasc Interv Radiol*. 2016; 27(9):1425–1431. DOI: 10.1016/j.jvir.2016.05.015.
8. Kennoki N, Saguchi T, Sano T. Long-term histopathologic follow-up of a spherical embolic agent; observation of the transvascular migration of HepaSphere TM. *BJR Case Rep*. 2019; 5(1):20180066. DOI: 10.1259/bjrcr.20180066.
9. Lee HN, Hyun D. Complications related to transarterial treatment of hepatocellular carcinoma: a comprehensive review. *Korean J Radiol*. 2023; 24(3):204–223. DOI: 10.3348/kjr.2022.0395.
10. Carling U, Dorenberg EJ, Haugvik SP. Transarterial chemoembolization of liver metastases from uveal melanoma using irinotecan-loaded beads: treatment response and complications. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015; 38(6):1532–41. DOI: 10.1007/s00270-015-1093-4.
11. Singh BN, Zangan SM. Hepatocellular carcinoma rupture following transarterial chemoembolization. *Semin Intervent Radiol*. 2015; 32(1):49–53. DOI: 10.1055/s-0034-1396964.
12. CT/MRI LI-RADS® v2018 Technical Recommendations. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS/LI-RADS-CT-MRI-v2018> (доступно 06.09.2023)
13. Gaudio E, Franchitto A, Pannarale L. Cholangiocytes and blood supply. *World J Gastroenterol*. 2006; 12:3546–3552. DOI: 10.3748/wjg.v12.i22.3546.
14. Sakamoto I, Iwanaga S, Nagaoki K. Intrahepatic biloma formation (bile duct necrosis) after transcatheter arterial chemoembolization. *Am. J. Roentgenol*. 2003; 181:79–87. DOI: 10.2214/ajr.181.1.1810079.
15. Zhang B, Guo Y, Wu K, Shan H. Intrahepatic biloma following transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Incidence, imaging features and management. *Mol. Clin. Oncol*. 2017; 6:937–943. DOI: 10.3892/mco.2017.1235.
16. Spina J, Hume I, Pelaez A. Expected and unexpected imaging findings after 90Y transarterial radioembolization for liver tumors. *Radiographics*. 2019; 39(2):578–595. DOI: 10.1148/rg.2019180095.
17. Kobayashi S, Kozaka K, Gabata T. Pathophysiology and imaging findings of bile duct necrosis: a rare but serious complication of transarterial therapy for liver tumors. *Cancers*. 2020; 12(9): 2596. DOI: 10.3390/cancers12092596
18. Yu J., Kim K. W., Park M. S. et al. Bile duct injuries leading to portal vein obliteration after transcatheter arterial chemoembolization in the liver: CT findings and initial observations. *Radiology*. 2001; 221:429–436. DOI: 10.1148/radiol.2212010339.
19. Phongkitkarun S, Kobayashi S, Varavithya V. Bile duct complications of hepatic arterial infusion chemotherapy evaluated by helical CT. *Clin. Radiol*. 2005; 60:700–709. DOI: 10.1016/j.crad.2005.01.006.
20. Khan K, Nakata K, Shima M. Pancreatic tissue damage by transcatheter arterial embolization for hepatoma. *Dig Dis Sci*. 1993; 38(1):65–70. DOI: 10.1007/BF01296775
21. Tan Y, Sheng J, Tan H. Pancreas lipiodol embolism induced acute necrotizing pancreatitis following transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(48):e18095. DOI: 10.1097/MD.00000000000018095
22. Yamaguchi T, Seki T, Komemushi A. Acute necrotizing pancreatitis as a fatal complication following DC Bead transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol*. 2018; 9(4):403–407. DOI: 10.3892/mco.2018.1690
23. Toro A, Bertino G, Arcerito M. Lethal complication after transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. Hindawi Publishing Corporation. *Case Reports in Surgery*. 2015; 1: 6. DOI: 10.1155/2015/873601

Информация об авторах

1. Звездкина Елена Александровна - к.м.н., научный сотрудник отделения амбулаторной лазерной медицины, Государственный научно-практический центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина Федерального медико-биологического агентства, e-mail: zvezdkina@yandex.ru
2. Кедрова Анна Генриховна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Академии последипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, главный онколог ФМБА России, заведующая отделением онкологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, e-mail: kedrova.anna@gmail.com
3. Лебедев Дмитрий Петрович - врач по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, e-mail: lebedevdp@gmail.com
4. Панченков Дмитрий Николаевич - д.м.н., профессор профессор, заведующий лабораторией минимально инвазивной хирургии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, e-mail: dnpanchenkov@mail.ru
5. Астахов Дмитрий Анатольевич - к.м.н., старший научный сотрудник Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимов, e-mail: astakhovd@mail.ru
6. Степанова Юлия Александровна - д.м.н., профессор, ученый секретарь, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А. В. Вишневского, e-mail: stepanova.ua@mail.ru

Information about the Authors

1. Elena Aleksandrovna Zvezdkina - Ph.D., Researcher at the Department of Outpatient Laser Medicine, State Scientific Center for Laser Medicine of Federal Medical and Biology Agency, e-mail: zvezdkina@yandex.ru
2. Anna Genrikhovna Kedrova - M.D., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Academy of Postgraduate Education of the FSBI FNCC FMBA of Russia, Chief Oncologist of the FMBA of Russia, e-mail: kedrova.anna@gmail.com
3. Dmitry Petrovich Lebedev - doctor for X-ray endovascular diagnostics and treatment Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, e-mail: lebedevdp@gmail.com
4. Dmitry Nikolaevich Panchenkov - M.D., Professor, Professor, Head of the Laboratory of Minimally Invasive Surgery, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: dnpanchenkov@mail.ru
5. Dmitry Anatolyevich Astakhov - Ph.D., Senior Researcher, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: astakhovd@mail.ru
6. Yulia Alexandrovna Stepanova - M.D., Professor, Scientific Secretary, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, e-mail: stepanova.ua@mail.ru

Цитировать:

Звездкина Е.А., Кедрова А.Г., Лебедев Д.П., Панченков Д.Н., Астахов Д.А., Степанова Ю.А. Ближайшие и отсроченные осложнения трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами при нерезектабельных опухолях печени. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2023; 16: 3: 212-221. DOI: 10.18499/2070-478X-2023-16-3-212-221.

To cite this article:

Zvezdkina E.A., Kedrova A.G., Lebedev D.P., Panchenkov D.N., Astakhov D.A., Stepanova Yu.A. Immediate and Delayed Complications of Transarterial Chemoembolization with Drug-saturable Microspheres in Unresectable Liver Tumors. Journal of experimental and clinical surgery 2023; 16: 3: 212-221. DOI: 10.18499/2070-478X-2023-16-3-212-221.