

*В.В. Бредер, И.А. Джанян, М.Ю. Питкевич, К.К. Лактионов, Э.Р. Вирике,
Л.А. Костякова, В.Ю. Косырев, И.А. Трофимов, А.В. Кукушкин, Б.И. Долгушин*

Трансартериальная химиоэмболизация в лечении больных локализованным неоперабельным гепатоцеллюлярным раком: отдаленные результаты и факторы прогноза

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Цель. Выявить значимые факторы прогноза, влияющие на эффективность трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) у больных гепатоцеллюлярным раком (ГЦР).

Материал и методы. В анализ включено 125 больных ГЦР, которым за период с 2009 по 2016 гг. проводилась ТАХЭ внутривенных проявлений ГЦР. Интервенционное радиологическое лечение проводилось больным ГЦР, не подлежащим оперативному лечению, как самостоятельный метод лечения и/или в сочетании с системной терапией на разных этапах течения ГЦР.

Результаты. Медиана общей выживаемости (ОВ) для тех больных, кому был выполнен хотя бы один сеанс ТАХЭ, составила 20,5 (95% ДИ 16,41– 24,59) мес. На прогноз ОВ независимо влияет статус ECOG ($p=0,012$, ОР 1,65), белково-синтетическая (альбумин >37 г/л; $p=0,005$, ОР 0,47) и детоксикационная (о.билирубин ≤ 14 мкмоль/л; $p=0,037$, ОР 1,64) функция печени, функциональная состоятельность печени по классу цирроза Child-Pugh (A vs. B; $p=0,016$, ОР 2,5) и категории ALBI (A1 vs. A2 vs. A3; $p=0,007$, ОР 1,66), а также распространенность ГЦР: опухоль >10 см ($p=0,001$, ОР=2,1), уровень ≥ 5 АФП МЕ/мл ($p=0,003$, ОР 2,25), билобарное поражение печени ($p=0,024$; ОР=1,64). Выраженность эффекта ТАХЭ ($p<0,001$, ОР 1,93) и длительность ВдП (<3 мес vs. 3-6 мес. vs >6 мес; $p<0,001$, ОР 0,38) значимо влияют на риск смерти. МФА для ОВ подтвердил, что риск смерти возрастает (ОР=1,92) уже при общем билирубине ≥ 14 мкмоль/л ($p=0,018$); ухудшение функций печени по категории ALBI ($p=0,007$) и классу цирроза Child-Pugh ($p=0,002$) ассоциируется со значимым ухудшением ОВ (ОР 1,73 и 3,41, соответственно). Распространенность опухолевого процесса (по BCLC, $p=0,03$), уровень АФП ≥ 5 МЕ/мл ($p=0,008$, ОР=2,26) и размер наибольшего опухолевого узла ≥ 10 см ($p=0,01$, ОР 1,95) независимо увеличивают риск смерти. Эффективная ТАХЭ ($p<0,001$) ассоциируется со

значимым увеличением ОВ и уменьшением риска смерти (ОР=1,93).

Заключение: ТАХЭ наиболее эффективна у больных ГЦР в удовлетворительном состоянии при сохранной функции печени (Child-Pugh A или ALBI A1) с ограниченным внутривенным распространением (BCLC A/B), опухолях <10 см и нормальном уровне АФП. При внутривенной прогрессии проведение последующего локального лечения значимо ($p<0,001$) ассоциируется с увеличением ОВ.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, ГЦР, ТАХЭ, BCLC, трансартериальная химиоэмболизация, факторы прогноза, категория ALBI

Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости в мире и 2-е место среди причин онкологической смертности [4]. К основным факторам риска развития ГЦР относят вирусные гепатиты В и С, алкогольный и первичный билиарный цирроз, а также нарушения углеводного обмена с поражением печени — стеатоза и неалкогольного стеатогепатита.

Большинство пациентов (60-70%) на момент выявления опухоли печени признаются неоперабельными, и им показано паллиативное лечение [10], в первую очередь химиоэмболизация. Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) выполняется неоперабельным больным с бессимптомным ГЦР, при отсутствии внеорганных распространения и сохраненной функции печени. Согласно классификации BCLC, это случаи, в основном, относятся к промежуточной стадии ГЦР (BCLC B). По данным мета-анализа в данной группе больных отмечается существенная разнородность медианы ОВ — от 36–45 мес. [3, 14] при хорошем непосредственном эффекте ТАХЭ, до 11 мес. при отсутствии какого-либо дальнейшего лечения (группа плацебо из исследования SHARP для больных BCLCB) [12].

Такой разброс показателей объясняется значительной внутригрупповой гетерогенностью этой стадии.

Всесторонний учет объективных характеристик опухолевого процесса, ассоциированных с прогнозом течения заболевания, фоновой патологии и функционального состояния печени, значимо влияющих на выживаемость, позволяет выбрать группу больных с наибольшей вероятностью достижения наилучших непосредственных и отдаленных результатов.

Международная группа исследователей, используя крупные ($n > 6300$ пациентов) базы данных случаев ГЦР, выявила объективные параметры оценки функциональной состоятельности печени, независимо влияющие на выживаемость больных ГЦР — альбумин и билирубин сыворотки. На основании разработанной математической модели — «the Albumin-Bilirubin (ALBI) score» (ALBI) сравнительное исследование (с классической системой Child-Pugh) подтвердило достоверную прогностическую значимость ALBI для больных ГЦР [8].

Существенное влияние на смертность неоперабельных больных ГЦР оказывают уровень сывороточного альбумина, размер опухоли, количество опухолевых узлов и время до прогрессирования [5]. По данным литературы значимыми факторами риска развития рецидива после ТАХЭ у пациентов с ГЦР также являются внутривенное распространение опухоли, размеры, уровень опухолевых маркеров, количество опухолевых узлов, возраст пациентов и функциональное состояние печени [2, 6, 13, 15, 16]. S.O. Jeong et al. показали, что у пациентов, получавших ТАХЭ благоприятным фактором прогноза эффективности эмболизации были солитарный характер опухолевого узла, при его размерах ≤ 5 см [7]. Неблагоприятными факторами, связанные с высоким риском развития рецидива заболевания и значимо ухудшавшим ОВ, также были множественные опухолевые узлы в печени и повышенный уровень АФП (> 20 нг/мл).

Гетерогенность внутри стадии BCLC-B и разнообразие отдаленных результатов использования ТАХЭ предполагает необходимость создания прогностической модели для первичной и повторной эмболизации. В отсутствие значимых исследований в отечественной литературе, посвященной анализу отдаленных результатов ТАХЭ мы предприняли ретроспективное исследование химиоэмболизации при ГЦР в ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н. Блохина».

Материалы и методы

Мы представляем анализ результатов лечения 125 больных ГЦР, которым в период с 2009 по 2015 гг.

в разные моменты течения заболевания была выполнена ТАХЭ опухолей печени [1]. Показания к ТАХЭ определялись исходной распространенностью болезни, невозможностью проведения радикального хирургического лечения и/или РЧА и переносимостью (функциональная состоятельность печени) процедуры планируемого объема.

Стадирование распространенности опухолевого процесса проведено на момент установления диагноза по классификации TNM/AJCC 2010 г (7 пересмотр): 25,6 % пациентов имели I стадию, 24,8% — II, 42,4 % — III и 7,2% имели IV стадию. Согласно классификации BCLC, к ранней стадии (BCLCA) отнесено 31,2 % пациентов, к промежуточной (BCLC B) — 64,8% пациентов и к распространенной (BCLC C) — 4. Более одного опухолевого узла выявлено у 72% больных, при этом билобарное поражение печени отмечалось у 52%. Размер наибольшего опухолевого узла в печени составлял, в среднем $81,75 \pm 3,58$ мм при медиане 79,5 (13 — 190) мм). Также всем пациентам выполнена оценка функционального статуса печени по Child-Pugh и категории ALBI до лечения.

Более чем в половине случаев (56%) у больных был цирроз печени. Доля вирусных гепатитов, как факторов риска ГЦР, превышала 55%, преобладали случаи хронического вирусного гепатита С, алиментарно-метаболические нарушения — у 62,4% больных; для 22 пациентов (17,6%) они оказались главной фоновой патологией и единственным потенциальным фактором риска. Алкоголь, как единственный фактор риска выявлен у 5 больных, гораздо чаще он отмечен в сочетании (26 пациентов) с другими факторами, в том числе с метаболическими нарушениями (11 пациентов) и вирусными гепатитами ($n=9$).

До выполнения первого сеанса ТАХЭ 33 больных получали различные варианты противоопухолевого лечения. Как первый вид лечения, химиоэмболизация выполнена в 92 случаях, как второй вид — 20 больным и как последующие 3-5 варианты — 13 случаев. Кроме того, ТАХЭ проведена еще 6 ранее оперированным (+ 1 после радиочастотной абляции (РЧА) больным при прогрессировании на системной терапии. ТАХЭ, как основной и единственный вариант лечения применялась у 40 больных. У 85 больных ТАХЭ состояла только из одного воздействия (сеанса). Повторные сеансы ТАХЭ выполнены 40 пациентам, из них многократно 3 и более раз в 14 случаях.

Непосредственная эффективность вмешательства оценивалась с использованием мультифазной СКТ с контрастным усилением или МРТ по критериям RECIST. Контрольные обследования выполнялись через 1,5-3 мес. после процедуры, при регистрации эффекта оценивалась возможность и необходимость выполнения повторной ТАХЭ. При проведении мультисеансовой ТАХЭ оценивался суммарный эффект воздействия по окончании запланированного лечения. При прогрессии в пределах органа обсуждался вопрос о повторной ТАХЭ до максимально возможного эффекта, значимой токсичности или прогрессирования.

Прогрессирование опухолевого процесса в различные сроки после первого сеанса ТАХЭ отмечено у 68,8% ($n=86$) пациентов. При локальном внутривенном прогрессировании после первого сеанса ТАХЭ в 45 случаях выполнялась повторная химиоэмболизация (как первый вариант лечения у 29 больным, а у других 16 после промежуточных видов лечения (системное, РЧА, оперативное). Ранее прогрессирование определяло смену лечебной тактики: отказ от локальных методов воздействия и назначение системной терапии.

С учетом сложности проведения объективной оценки (объективный эффект vs. стабилизация) противоопухолевого эффекта в ряде случаев, например, при проведении поэтапной ТАХЭ массивного опухолевого образования или нескольких опухолей, расположенных в различных сегмен-

тах печени, с учетом времени появления признаков прогрессии (ВдП) были выделены группы ранней (до 3 мес.), промежуточной (3-6 мес.) и поздней прогрессии (>6 мес.) [1].

При признаках прогрессии в пределах органа обсуждался вопрос о повторной ТАХЭ до максимально возможного эффекта, значимой токсичности или прогрессирования. При появлении множественных внутривенных очагов прогрессирования без достаточной (для эффективной эмболизации) васкуляризации обсуждался вопрос о системном лечении. При локальном прогрессировании одного из очагов или участка преимущественного роста при ангиографическом подтверждении наличия зоны для потенциально эффективной эмболизации выполнялась повторная линия (моно — или мультисеансовая) ТАХЭ-2, ТАХЭ-3 и ТАХЭ-4.

Проведен однофакторный (ОФА) и многофакторный статистический анализ (МФА) клинических и лабораторных параметров: демографические, факторы риска развития ГЦР и фоновой патологии печени, степени выраженности функциональных нарушений печени по Child-Pugh (С-Р) и категории ALBI, объективному функциональному состоянию, показателям крови, включая уровень АФП (Ме/мл) и параметрам распространенности опухолевого процесса, а также влияния факторов проведенного лечения ГЦР. Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ Statistical Package for the Social Sciences software program (version 20.0; SPSS Inc.Chicago, IL). Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал (ДИ) и двусторонний Р. МФА признаков, влияющих на выживаемость, выполнялся в виде пошагового регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Основным критерием оценки являлась ОВ больных, которая рассчитывалась от даты начала лечения до даты последнего наблюдения/смерти. ОВ анализировалась в соответствии с методом Каплана-Мейера и сравнивалась по лог-ранг тесту.

Результаты

Эффективность ТАХЭ оценена в 120 из 125 случаев: 5 пациентов потеряны из-под наблюдения. Объективный ответ после первого сеанса ТАХЭ зарегистрирован у 52 (43,3%) больных. Медиана выживаемости до прогрессирования (ВдП) после выполнения одного сеанса ТАХЭ составила 8,2 (95% ДИ 7,19 — 9,21) мес. В табл. 2 приведены только значимые результаты анализа влияния различных факторов на ВдП ТАХЭ печени при ГЦР.

Размер наибольшего опухолевого узла в печени, как фактор прогноза используется многими

классификациями ГЦР. В анализируемой группе введение 10-сантиметрового диаметра опухоли в качестве порогового значения позволило выделить группу (n=42) неблагоприятного прогноза с увеличением риска прогрессии на 80% популяции (p=0,004). Количество очагов и билобарное распространение ГЦР достоверно ассоциировались с ухудшением ВдП (p=0,029 и p=0,007, соответственно) [1].

При объективном эффекте ТАХЭ отмечено значимое (p<0,001) уменьшение риска прогрессии на 93% (ОР 1,93; 95%ДИ 1,52–2,46), тогда как отсутствие эффекта достоверно (p=0,037) коррелировало с появлением новых метастазов, как варианта прогрессирования. Достоверная корреляция (p=0,004) отмечена между выраженностью противоопухолевого эффекта и количеством (моно/мульти) сеансов в составе первой линии ТАХЭ: для стабилизации более чем в половине случаев требовалось 2 и более сеанса ТАХЭ, (19 -55,9% — из 34 случаев). Интересно отметить, что при фоновом циррозе печени объективных эффектов ТАХЭ было достоверно (p=0,005) больше, чем без цирроза. Билобарное поражение печени также достоверно (p=0,016) коррелировало с меньшей непосредственной эффективностью ТАХЭ и большей долей стабилизации или прогрессирования.

При МФА для ВдП независимую прогностическую значимость (p=0,029, ОР 1,58) показали: размер наибольшего опухолевого узла в печени, соответствие распространенности ГЦР «Миланским» критериям трансплантации печени (p=0,003, ОР=0,34) и объективный эффект ТАХЭ-1 (p<0,001; ОР 2,04, ДИ 95,0% 1,59-2,62) (табл. 2).

Анализ параметров, ассоциированных с ТАХЭ, подтвердил значимость для ОВ функциональной состоятельности печени на момент проведения интервенционного вмешательства. (табл. 3). Вероятность риска смерти достоверно возрастает (ОР=1,92) уже при сниженной детоксикационной функции печени (о.билирубин ≥14 мкмоль/л, p=0,018). Ухудшение функций печени по категории ALBI и классу цирроза Child-Pugh

Таблица 2. Однофакторный и многофакторный анализ для выживаемости до прогрессирования (ВдП) ТАХЭ при ГЦР

Фактор	ОФА		МФА	
	ОР	Log-Rank, p	ОР	Log-Rank, p
Размер наибольшего очага в печени	1,005	0,046		
Наибольший очаг в печени ≤10 см	1,79	0,004	1,58	0,029
Миланские критерии для трансплантации печени	0,37	0,006	0,34	0,003
Очагов в печени (один vs множественные)	1,61	0,029		
Поражение печени (моно vs билобарное)	1,69	0,007		
Эффективность 1-го сеанса трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ-1)	1,93	<0,001	2,04	<0,001

Таблица 3. Результаты однофакторного и многофакторного анализов влияния ТАХЭ-1 на ОБ

Факторы	ОФА		МФА	
	ОР	Log-Rank, p	ОР	Log-Rank, p
Стадия BCLC	0,98	0,91	1,75	0,030
Размер наибольшего узла (<10 см vs ≥10 см)	2,10	0,001	2,40	<0,001
Поражение печени: моно- vs. билобарное	1,64	0,024		
Жалобы (нет/да)	1,87	0,013		
Функциональный статус ECOG	1,65	0,012		
Категория ALBI	1,66	0,007	1,73	0,007
Уровень о.билирубина (<14 vs ≥14 мкмоль/л)	1,64	0,037	1,92	0,018
Альбумин плазмы, г/л	0,95	0,007		
Класс цирроза Child-Pugh	1,00	0,053	3,41	0,002
АФП (<5 vs ≥5 МЕ/мл)	2,25	0,003	2,23	0,005
Эффективность 1-го сеанса трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ-1)	1,93	<0,001	1,93	<0,001

также достоверно ($p=0,007$ и $p=0,002$, соответственно) ассоциировались со значимым ухудшением ОБ (ОР 1,73 и 3,41 соответственно).

Внутрипеченочная распространенность обладает достоверной (BCLC, $p=0,030$) прогностической значимостью для ТАХЭ. Размер наибольшего опухолевого узла, подвергнутого ТАХЭ-1, достоверно ($p=0,010$) влияет на ОБ, а опухоль ≥ 10 см в диаметре ассоциируется с двукратным увеличением риска смерти. Билобарное поражение печени по результатам МФА утратило независимую достоверность ($p=0,099$) влияния на ОБ. Непосредственная эффективность ТАХЭ-1 значимо ($p<0,001$) влияла на ОБ с двукратным уменьшением риска смерти (ОР=1,93).

Прогрессирование ГЦР, проявляемое ростом ранее подвергнутых ТАХЭ-1 внутрипеченочных опухолевых узлов (94 случая) не влияло на ОБ, что вероятно объясняется и благоприятным течением, и проведением повторных линий ТАХЭ. Появление новых узлов/метастазов в целом ($n=70$) и в печени ($n=62$) сопровождается достоверным ($p=0,046$ и $p=0,033$, соответственно) ухудшением ОБ и 60% увеличением риска смерти (ОР=1,57 и ОР=1,60, соответственно).

При наличии показаний и отсутствии противопоказаний обсуждалось применение методов локального воздействия – резекции и трансплантации, ТАХЭ и РЧА, а также системное лечение. Несомненно, возможность дальнейшей онкологической помощи зависит от множества факторов и, в первую очередь, при отсутствии противопоказаний, от продолжения лечения ГЦР с учетом характера прогрессии. В рамках исследования 45 пациентам после ТАХЭ-1 при изолированном внутрипеченочном прогрессировании было выполнено ТАХЭ-2. Оказалось, что в случае внутрипеченочной прогрессии, проведение последующего локального лечения (хи-

рургия — медиана ОБ 20,8 мес, ТАХЭ-2 — 52 мес) значимо ($p<0,001$) ассоциируется с увеличением ОБ. Выявлено очевидное ($p<0,001$) преимущество ОБ для всех вариантов последующей онкологической помощи над ОБ в группе, не получавших противоопухолевого лечения после ТАХЭ-1. Статистическая значимость ($p<0,001$) преимущества ОБ для группы повторного ТАХЭ (ТАХЭ-2, ТАХЭ-3, ...) очевидна.

Обсуждение полученных результатов

Нам удалось показать, что для ОБ значение имеют базовые показатели белково-синтетической и детоксикационной функции печени. Для ВдП прогностическую значимость сохранили такие параметры как: размер наибольшего опухолевого узла в печени, соответствие распространенности ГЦР «Миланским» критериям ОТП и объективный эффект ТАХЭ-1. Эти результаты, в основном, согласуются с данными других исследований [14]. Обращает внимание, что согласно рекомендациям (рекомендации EASL-EORTC) размер опухоли печени ≥ 10 см является относительным противопоказанием к химиоэмболизации. (J.M. Llovet и др. 2012)

По результатам МФА уровень общего билирубина >14 мкмоль/л независимо ассоциировалось со значимым ($p=0,035$; ОР=1,64) ухудшением ОБ. Превышение порогового значения нормы АФП (уровень ≥ 5 vs. <5 МЕ/мл) на момент проведения ТАХЭ независимо (МФА) прогнозировало менее благоприятный результат лечения ($p=0,008$; ОР 2,26) с увеличением риска смерти более чем вдвое, что подчеркивает важность мониторинга АФП и необходимость учета, как фактора прогноза при определении показаний и выборе тактики лечения внутрипеченочного (BCLC B) ГЦР. Находки нашего исследования перекликаются с прогностической моделью

оценки выживаемости для кандидатов на ТАХЭ, предложенной L. Kadalayil et al. [9].

Тактика лечения неоперабельного ГЦР с использованием ТАХЭ должна строиться с учетом значимых факторов прогноза, влияющих на непосредственные и отдаленные результаты вмешательства: размеров и внутривнутрипеченочной распространенности опухоли, биологической агрессивности и функциональной состоятельности печени. В настоящее время существует прогностическая оценка NAR-score, которая облегчает задачу в выборе лечебной тактики и активно используется в клинической практике [9]. В ней используются параметры, которые доказали свою эффективность и в нашем исследовании. Однако, при разработке NAR-score изначально оценивался небольшой объем параметров [6]. В связи с этим представляется возможным дальнейшее расширение NAR-score путем включения в данную систему дополнительных критериев.

Независимо от совокупности факторов прогноза любая ТАХЭ носит паллиативный характер. После ТАХЭ-1 при изолированном локальном внутривнутрипеченочном прогрессировании, как показал анализ, рост ранее подвергнутых ТАХЭ-1 внутривнутрипеченочных опухолевых узлов (без новых очагов) не влияет на ОВ. Это позволяет планировать повторные ТАХЭ, а иногда и хирургическое лечение.

Эта работа представляет результаты самого большого (n=125), на сегодня отечественного исследования эффективности ТАХЭ печени при ГЦР. Исходная функция печени и биологическая агрессивность опухолевого процесса (внутрипеченочная распространенность, размер, количество опухолевых узлов и уровень АФП) определяют непосредственную эффективность эмболизации и выживаемость. Помимо прочего наш анализ показал, что в случае внутривнутрипеченочной прогрессии, проведение последующего локального лечения (хирургия — медиана ОВ 20,8 мес., ТАХЭ-2 — 52 мес.) значимо (p<0,001) ассоциируется с увеличением ОВ.

Еще предстоит определить место системной терапии в лечении локализованного ГЦР, в первую очередь в сочетании с ТАХЭ. Возможно, для группы больных с биологически агрессивным ГЦР (множественные крупные узлы, инфильтративный характер роста, билобарное поражение, высокий уровень АФП), где использование только ТАХЭ будет малоэффективно, целесообразно сразу планировать комбинированное лечение.

Сложные вопросы комбинированного лечения ГЦР на всех этапах течения болезни являются предметом обсуждения мультидисциплинарной группы, способной разрабатывать персонализиро-

ванную, ориентированную на пациента стратегию и тактику многокомпонентного лечения рака печени. Учитывая находки нашего ретроспективного исследования целесообразно продолжить анализ российской когорты больных для разработки оригинальной прогностической модели для выбора кандидатов для первичной и повторной ТАХЭ на большей популяции больных с последующей валидацией в независимой когорте.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бредер В.В. Стратегия и тактика консервативного лечения гепатоцеллюлярного рака: дисс....док-ра мед.наук НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. — Москва, 2017. — 309 с.
2. 2. Arimura E. et al. Local recurrence is an important prognostic factor of hepatocellular carcinoma // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Т. 11. — № 36. — С. 5601–5606.
3. 3. Burrell M. et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design // *Journal of hepatology.* — 2012. — Т. 56. — № 6. — С. 1330–1335.
4. 4. Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int. J. Cancer.* — 2015. — Т. 136. — № 5. — С. E359–E386.
5. 5. Hsu K.F. et al. Superselective transarterial chemoembolization vs hepatic resection for resectable early-stage hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh class a liver function // *Eur. J. Radiol.* — 2012. — Т. 81. — № 3. — С. 466–471.
6. 6. Imamura H. et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy // *J. Hepatol.* — 2017. — Т. 38. — № 2. — С. 200–207.
7. 7. Jeong S.O. et al. Predictive Factors for Complete Response and Recurrence after Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma // *Gut Liver.* — 2017. — Т. 11. — № 3. — С. 1–9.
8. 8. Johnson P.J. et al. A assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: A new evidence-based approach — The albi grade // *J. Clin. Oncol.* — 2015. — Т. 33. — № 6. — С. 550–558.
9. 9. Kadalayil L. et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer // *Ann. Oncol.* — 2013. — Т. 24. — № 10. — С. 2565–2570.
10. 10. Kohles N. et al. Prognostic relevance of oncological serum biomarkers in liver cancer patients undergoing transarterial chemoembolization therapy // *Tumor Biol.* — 2012. — Т. 33. — № 1. — С. 33–40.
11. 11. Llovet J.J.M. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Т. 359. — № 4. — С. 378–390.
12. 12. Llovet J.M. et al. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* — 2012. — Т. 56. — № 4. — С. 908–943.
13. 13. Nouse K. et al. Prognostic factors and treatment effects for hepatocellular carcinoma in Child C cirrhosis

- // Br. J. Cancer. — 2008. — Т. 98. — № 7. — С. 1161–1165.
14. Takayasu K. et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients // Gastroenterology. — 2006. — Т. 131. — № 2. — С. 461–469.
 15. Tateishi R. et al. Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative ablation using three tumor markers // Hepatology. — 2006. — Т. 44. — № 6. — С. 1518–1527.
 16. Ueno S. et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma associated with Child class B and C cirrhosis in relation to treatment: a multivariate analysis of 411 patients at a single center // J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg. — 2002. — Т. 9. — № 4. — С. 469–477.

Поступила в редакцию 02.07.2018 г.

*Breder V.V., Djanyan I.A., Pitkevich M.U.,
Laktionov K.K., Virshke E.R., Kostyakova L.A.,
Kosyrev V.Yu., Trofimov I.A., Kukushkin A.V.,
Dolgushin B.I.*

Transarterial chemoembolization(TACE) efficacy in patients with hepatocellular carcinoma(HCC): can significant prognostic factors be revealed?

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Material and methods. A total of 125 patients(pts) with HCC (stage BCLC-B) underwent TACE from 2009 to 2016. If pts had been found inoperable, radiological intervention was used as monotherapy or in combination with systemic therapy at different stages of the disease.

Results. Median overall survival (OS) for pts subjected to at least one TACE session was 20.5 months (95 per cent confidence interval 16.4-24.59). Such factors as ECOG status ($p=0,012$, RR= 1,65), protein synthesis (albumin >37 г/л; $p=0,005$, RR = 0,47) and detoxication (total bilirubin ≤ 14 мкмоль/л; $p=0,037$, RR = 1,64) hepatic functions, functional hepatic ability according to Child-Pugh classification (A vs. B; $p=0,016$, RR = 2,5) ALBI categories (A1 vs. A2 vs. A3; $p=0,007$, RR = 1,66) as well as HCC invasion: tumour size ($p=0,001$, RR=2,1), level AFP ≥ 5 IU/ml ($p=0,003$, RR 2,25), bilobar involvement ($p=0,024$; RR=1,64) independently influence OS. Pronounced TACE effect ($p<0,001$, RR 1,93) and Time before Progression duration were found to influence significantly the fatality rate. Multifactorial analysis for OS confirmed increased mortality (RR=1,92) if total bilirubin was ≥ 14 umol/L ($p=0,018$); Impaired hepatic functions according to ALBI ($p=0,007$) and Child-Pugh classification ($p=0,002$) are associated with significant OS reduction (RR 1.73 и 3,41 respectively). HCC invasion (BCLC; $p=0,03$) AFP level ≥ 5 IU/ml ($p=0,008$, RR=2,26) and the biggest tumour node size ≥ 10 cm ($p=0,01$, RR 1,95) independently increase mortality rate. Effective TACE ($p<0,001$) is associated with significant OS increase and mortality decrease.

Conclusion. TACE is most effective if HCC pts have satisfactory condition and preserved liver function (Child Pugh A or ALBIA1) and limited intrahepatic invasion (BCLCA/B), with tumour size being... cm and normal AFP level. Under conditions of intrahepatic progression subsequent local therapy was found to be significantly associated with OS increase.

Key words: hepatocellular carcinoma (HCC), transarterial chemoembolization (TACE), BCLC, prognostic factors, ALBI category