

# Клинические случаи лечения гепатоцеллюлярного рака в России

С.С.Шеко, Г.А.Демьянова, М.Н.Давыденко, А.Н.Петровский

В статье представлены клинические случаи применения таргетной терапии препаратом сорафениб для лечения гепатоцеллюлярного рака в России. Опыт российских онкологов не только подтверждает результаты международных клинических исследований, но и наглядно демонстрирует возможность продолжительного приема препарата сорафениб на фоне высокой эффективности и контролируемого профиля безопасности.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, первичный рак печени, таргетная терапия, сорафениб, ортотопическая трансплантация печени.

**Для цитирования:** Шеко С.С., Демьянова Г.А., Давыденко М.Н., Петровский А.Н. Клинические случаи лечения гепатоцеллюлярного рака в России. Современная Онкология. 2016; 18 (1): 32–36.

## Clinical cases of hepatocellular carcinoma treatment in Russia

S.S.Sheko, G.A.Demyanova, M.N.Davydenko, A.N.Petrovsky

The article deals with the clinical cases of targeted therapy application using sorafenib to treat hepatocellular carcinoma in Russia. Experience of Russian oncologists not only confirms the results of the international clinical studies, but also shows the possibility of prolonged sorafenib admission associated with the high efficiency and controlled security profile.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, primary liver cancer, targeted therapy, sorafenib, orthotopic liver transplantation.

**For citation:** Sheko S.S., Demyanova G.A., Davydenko M.N., Petrovsky A.N. Clinical cases of hepatocellular carcinoma treatment in Russia. Journal of Modern Oncology. 2016; 18 (1): 32–36.

### Клинический случай 1

### Более чем 3-летняя стабилизация процесса гепатоцеллюлярного рака на фоне длительного приема препарата сорафениб

С.С.Шеко, Г.А.Демьянова

ОГБУЗ Смоленский областной онкологический клинический диспансер. 214000, Россия, Смоленск, ул. Маршала Жукова, д. 19

Одной из важных задач современной клинической онкологии является повышение эффективности лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР). Успех в лечении ГЦР может быть достигнут в случае ранней диагностики заболевания и при применении хирургических методов лечения.

Однако многим пациентам этот диагноз ставится на поздних стадиях заболевания, когда хирургический метод не может быть использован. Согласно практическим рекомендациям по лекарственному лечению больных первичным раком печени Общества онкологов-химиотерапевтов и минимальным клиническим рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии лекарственная терапия препаратом сорафениб является оптимальным вариантом лечения пациентов с распространенным ГЦР [1, 2].

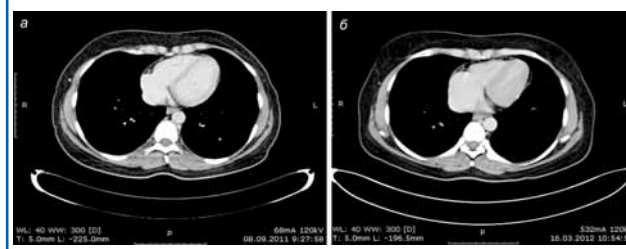
Результаты международных исследований подтверждаются и в реальной клинической практике. Мы решили продемонстрировать это приведенным ниже случаем из нашей практики.

**Пациентка С.Б. 1970 года рождения** больна с августа 2008 г., когда впервые появились боли в животе. При обследовании по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) выявлено образование в правой доле печени размерами 124×71×135 мм с метастазами в правой доле печени размерами 11 и 20 мм.

Сопутствующее заболевание – хронический гепатит ТТВ<sup>1</sup> в стадии ремиссии.

**В ноябре 2008 г.** в ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» после селективной химиоэмболизации правой печеночной артерии

Рис. 1. Снимки легких пациентки С.Б.: а – 08.09.2011 выявлены множественные метастазы; б – 16.03.2012 видимое улучшение с уменьшением количества метастазов.



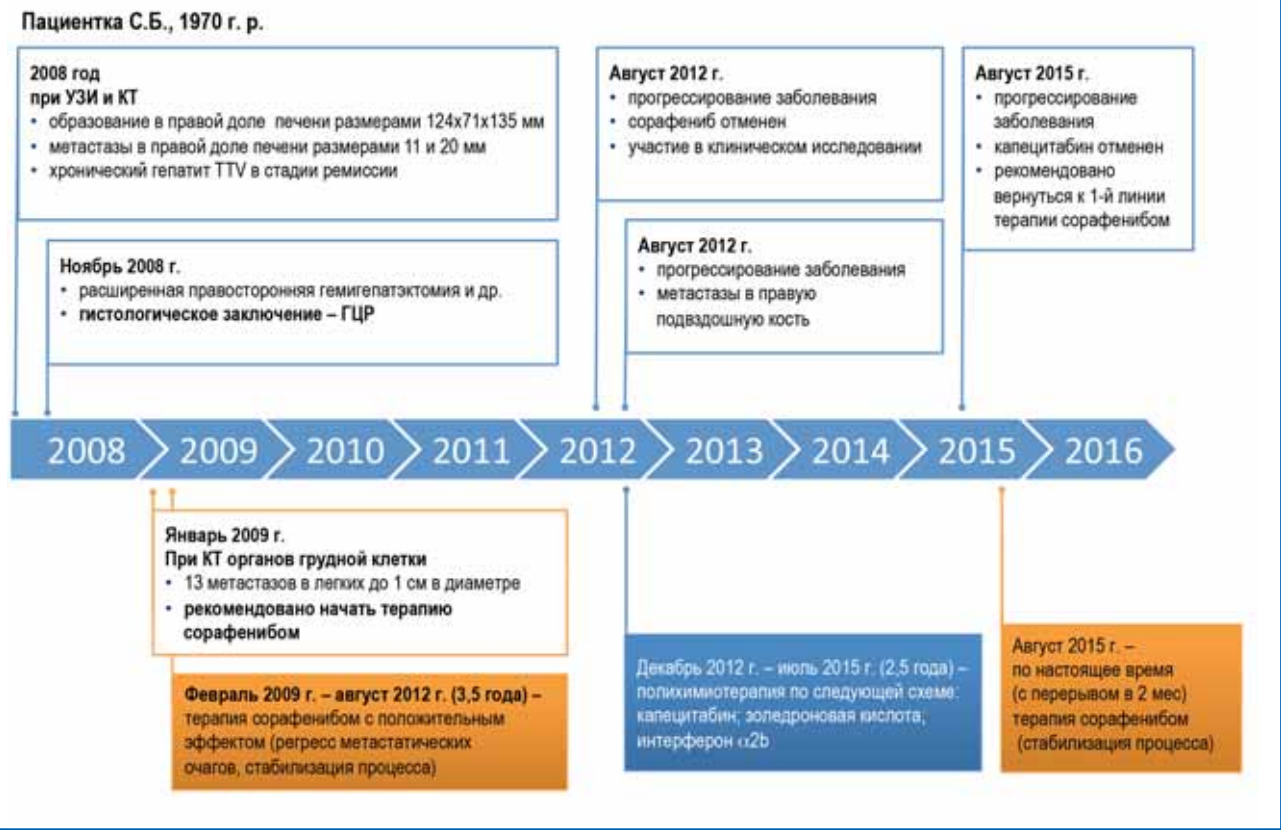
(введен химиоэмболизат НераSphere с доксорубицином) выполнена операция: расширенная правосторонняя гемигепатэктомия, холецистэктомия, лимфодиссекция гепатодуоденальной связки, аортокавального промежутка. Гистологическое заключение – ГЦР. Выписана без осложнений.

**Январь 2009 г.** – при обследовании (КТ органов грудной клетки) выявлены 13 метастазов в легких до 1 см в диаметре. Цитологически – метастаз ГЦР. Консультирована в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина», рекомендовано начать таргетную терапию по схеме: сорафениб 800 мг внутрь ежедневно.

**Февраль 2009 г. – август 2012 г.** – амбулаторно в поликлинике онкодиспансера проводилась терапия сорафенибом с положительным эффектом (регресс метастатических очагов, стабилизация процесса); рис. 1.

<sup>1</sup>Гепатит ТТВ – transfusion transmitted virus, мутант гепатита В, вирус, передающийся при переливании донорской крови или ее сыворотки, открыт в Японии в 1997 г.

Рис. 2. Схема клинического случая пациентки С.Б.



Пациентка чувствовала себя хорошо, сохраняла трудоспособность. На фоне лечения отмечались осложнения: ладонно-подошвенный синдром 1-й степени, периодическая слабость и редкая тошнота. Медикаментозного лечения и коррекции дозы лекарственного препарата не проводилось.

**Август 2012 г.** – при очередном обследовании в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» выявлен прогресс заболевания – рост метастазов в печени. Сорафениб отменен. В онкоцентре проводилось лечение по программе в рамках клинического исследования с бриванибом по 800 мг/сут совместно с Кселодой 3500 мг/сут №14 + интерферон 3 млн ЕД п/к 3 раза в неделю.

**Декабрь 2012 г.** – при контрольном обследовании выявлены метастазы в правую подвздошную кость. Назначены бисфосфонаты.

**Декабрь 2012 г. – июль 2015 г.** – пациентка получала полихимиотерапию по следующей схеме:

1. Капецитабин 350 мг №14 через 7 дней.
2. Золедроновая кислота 4 мг внутривенно капельно 28 дней.
3. Интерферон α2b 3 млн ЕД подкожно 3 раза в неделю.

**Август 2015 г.** – при контрольном обследовании выявлен прогресс заболевания в виде роста всех метаста-

тических очагов. Капецитабин отменен, рекомендовано вернуться к 1-й линии терапии сорафенибом – 800 мг/сут в течение 1 мес с оценкой эффекта.

В ноябре проведено контрольное обследование, установлена стабилизация онкологического процесса, роста метастатических очагов не выявлено. Решено продлить лечение лекарственным препаратом сорафениб до 6 мес.

**Январь 2016 г.** – на настоящий момент пациентка получает сорафениб в течение 3 мес<sup>2</sup>, общее состояние удовлетворительное, активна, трудоспособна.

### Заключение

У пациентки с метастатическим ГЦР, развившимся на фоне гепатита, констатирована более чем 3-летняя стабилизация процесса на фоне длительного постоянного приема препарата сорафениб. На фоне лечения отмечались нежелательные эффекты 1-й степени, не требовавшие медикаментозного лечения и коррекции дозы противоопухолевого агента. Данный клинический пример наглядно демонстрирует эффективность препарата сорафениб в клинической ситуации прогрессирующего ГЦР (рис. 2).

### Литература/References

1. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P. ESMO Guidelines Working Group. Hepato-cellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl. 7): vii41–8.
2. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных первичным раком печени Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). Версия 2015 г. / *Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu bo'nykh pervichnym rakom pecheni Rossiiskogo obshchestva klinicheskoi onkologii (RUSSCO). Versiya 2015 g. [in Russian]*

### Сведения об авторах

Шеко Светлана Сергеевна – врач-онколог ОГБУЗ СООКД. E-mail: onkolog@admin.smolensk.ru  
Демьянова Галина Алексеевна – врач-химиотерапевт ОГБУЗ СООКД

<sup>2</sup>С августа 2015 г. был вынужденный 2-месячный перерыв в приеме препарата.

## Клинический случай 2

### Опыт лечения пациента с гепатоцеллюлярной карциномой после трансплантации печени

М.Н.Давыденко, А.Н.Петровский

ГБУЗ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В.Очаповского Минздрава Краснодарского края. 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167

**В** настоящее время основным методом лечения гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) остается хирургический. Длительность ожидания трансплантации для больных в листе ожидания колеблется от 3 до 15 мес, что неизбежно ведет к прогрессированию процесса.

Трансплантация печени является возможностью полного удаления больного органа и замены его здоровым, что, безусловно, повышает радикальность лечения [1, 2]. Были разработаны Миланские критерии отбора больных для трансплантации печени больных с гепатоцеллюлярной карциномой. Однако по результатам макро- и микроскопического исследования эксплантированной печени истинное число больных, соответствующих Миланским критериям, по наблюдению многих трансплантационных центров намного меньше и составляет около 46% [1, 2].

С мая 2010 по апрель 2015 г. в НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В.Очаповского выполнено 102 ортотопические трансплантации печени (ОТП) по поводу цирроза печени разной этиологии и злокачественных новообразований; из них по поводу ГЦР – у 12 человек, причем у 7 из них гепатокарцинома сформировалась на фоне цирроза вирусной этиологии С, у 5 – вирусной этиологии В. Возраст пациентов 32–62 года, все мужчины. До постановки в лист ожидания пациентов обследовали в объеме: ультразвуковое ис-

следование и ультразвуковая доплерография, мультиспиральная компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением, КТ органов грудной клетки, радиоизотопное исследование костей скелета, концентрация сывороточного  $\alpha$ -фетопротейна (АФП) и ее динамика до и после ОТП. Миланским критериям соответствовали 9 человек.

У 4 пациентов до выполнения ОТП проведена артериальная химиоэмболизация. Достоверной разницы в показателях АФП до операции не выявлено.

Из 12 человек живы по настоящее время 9, без рецидивов ГЦР, умерли 3 (именно эти пациенты не входили в Миланские критерии).

Рис. 1. КТ-изображения пациента П. до трансплантации: а, б – печень в артериальную фазу; в – селезенка в артериальную фазу.

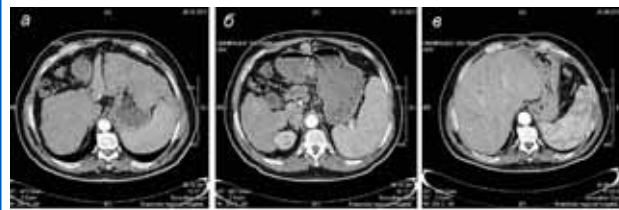


Рис. 2. КТ-изображения пациента П. через 5 мес после трансплантации печени, метастатические очаги не определяются: а, б – печень в артериальную фазу; в – селезенка в артериальную фазу; г – печень в венозную фазу; д – селезенка в венозную фазу.

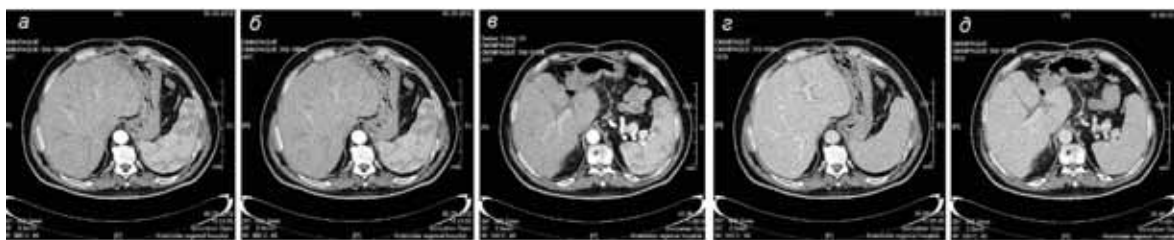
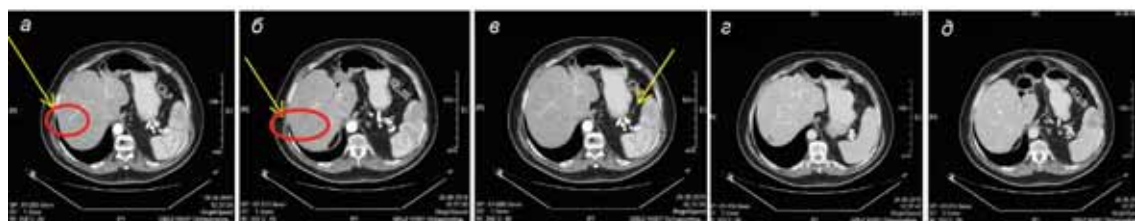


Рис. 3. Рецидив ГЦР (метастатические очаги в печени и селезенке) после трансплантации печени: а, б – печень в артериальную фазу; в – селезенка в артериальную фазу; г – печень в венозную фазу; д – селезенка в венозную фазу.



Рис. 4. Регрессия метастатических очагов ГЦР на фоне терапии препаратом сорафениб: а, б – печень в артериальную фазу; в – селезенка в артериальную фазу; г – печень в венозную фазу; д – селезенка в венозную фазу.



К сожалению, о 5-летней выживаемости судить не представляется возможным, так как период наблюдения за этой группой пациентов – от 5 мес до 4 лет.

Приведем один пример наблюдения отдаленных результатов ОТП у пациента с рецидивом ГЦР в трансплантат, селезенку, легкие с использованием полихимиотерапии.

**Пациент П. 59 лет**, диагноз «ГЦР в исходе цирроза печени вирусной этиологии В» поставлен **в декабре 2011 г.** По КТ – опухоль 96×73×54 мм, не соответствовал Миланским критериям.

**19.01.2012** выполнена химиоэмболизация левой печеночной артерии, размеры опухоли уменьшились до 50 мм. Метастатических поражений по данным исследований выявлено не было (магнитно-резонансная томография, КТ, остеосцинтиграфия). АФП 124,2 нг/мл. Результаты КТ пациента П. до трансплантации приведены на рис. 1.

**20.04.2012** выполнена ОТП. Выписан в удовлетворительном состоянии. АФП 83,0 нг/мл. КТ-изображения пациента П. через 5 мес после трансплантации печени приведены на рис. 2.

**В ноябре 2012 г.** по КТ выявлено образование в S7 печени, легких, селезенке (рис. 3), АФП 851,3 нг/мл.

**С декабря 2012 г.** пациент начинает прием препарата сорафениб в дозе 800 мг в сутки. В динамике отмечаются

исчезновение очагов в легких, уменьшение очагов в печени и селезенке (рис. 4). На фоне терапии препаратом сорафениб не было отмечено нежелательных явлений благодаря информированию пациента до начала лечения и своевременным профилактическим мерам.

**В ноябре 2014 г.** пациент умер от инфаркта миокарда.

## Заключение

В случае внепеченочного рецидива ГЦР методом выбора является терапия препаратом сорафениб. Системная химиотерапия не является стандартом лечения, но может обсуждаться и быть предложена отдельным кандидатам для системного лечения, если нет других вариантов. Системная химиотерапия с включением антрациклинов при нормальном уровне билирубина и функции печени обеспечивает 10% объективного эффекта без продления жизни больных. Комбинации на основе цисплатина улучшают объективный эффект, но по-прежнему без продления жизни по сравнению с симптоматическим лечением [11, 12]. Антрациклин-цисплатиновые комбинации устаревают с более широким внедрением в клиническую практику сорафениба.

Данный клинический пример наглядно демонстрирует эффективность препарата сорафениб в клинической ситуации прогрессирующего ГЦР в трансплантируемой печени.

## Литература/References

1. Гранов Д.А. Трансплантация печени при гепатоцеллюлярном раке. Практическая онкология. 2008; 9 (4): 273–40. / Granov D.A. Transplantation of the liver in hepatocellular carcinoma. Practical oncology. 2008; 9 (4): 273–40. [in Russian]
2. Little SA, Fong Y. Hepatocellular carcinoma: current surgical management. Semin Oncol 2001; 28: 474–86.

## Сведения об авторах

**Давыденко Марина Николаевна** – канд. мед. наук, врач высшей категории, трансплантолог, гастроэнтеролог ГБУЗ НИИ – ККБ им. проф. С.В.Очаповского.

E-mail: davidenkogastro@rambler.ru

**Петровский Александр Николаевич** – канд. мед. наук, врач высшей категории, трансплантолог, хирург ГБУЗ НИИ – ККБ им. проф. С.В.Очаповского