

# Результаты лечения пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком в Свердловской области

В.В.Петкау<sup>✉1,2</sup>, А.А.Тарханов<sup>2</sup>, Е.А.Киселев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;

<sup>2</sup>ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер». 620059, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29

✉vpetkau@yandex.ru

**Цель** – оценить результаты лечения пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) в повседневной клинической практике на примере ГУЗ «Свердловский областной онкологический диспансер».

**Материалы и методы.** Ретроспективно изучены данные из областного канцер-регистра, годовые отчеты ГУЗ СООД, медицинские документы пациентов с ГЦР. С 2011 по 2015 г. в поликлинику ГУЗ СООД обратились 542 больных с первичным злокачественным новообразованием печени III и IV стадии процесса. У 53 (9,8%) из них получена морфологическая верификация. Этим пациентам проводилось противоопухолевое лечение: операция, трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), терапия сорафенибом, химиотерапия или комбинация данных методов. Изучена медиана общей выживаемости (ОВ) в зависимости от стадии процесса и выбранной тактики.

**Результаты.** Заболеваемость злокачественными новообразованиями печени в Свердловской области за последние 5 лет выросла: у мужчин с 5,58 до 7,6 случая на 100 тыс. населения, у женщин – с 4,93 до 5,1. Смертность осталась на прежнем уровне. На III и IV стадии пришлось 82%. Пациентам с промежуточной стадией (B) ГЦР (n=21) по Барселонской системе стадирования было выполнено хирургическое вмешательство (10 больных) или ТАХЭ с доксорубицином (11 больных). Медиана ОВ составила 20,7 и 13,3 мес соответственно. Пациентам с распространенной стадией (C) ГЦР (n=32) выполнялось хирургическое лечение с последующей терапией сорафенибом (6 больных), ТАХЭ (8 больных), ТАХЭ и терапия сорафенибом (4 больных), только терапия сорафенибом (4 больных) или системная терапия цитостатиками (10 больных). Минимальная медиана ОВ (5,3 мес) получена в группе пациентов, получавших только химиотерапию. Максимальная медиана ОВ (18 мес) была у пациентов, которым выполнена операция и проведено лечение сорафенибом.

**Выводы.** Более 80% пациентов с ГЦР обращаются с III–IV стадией заболевания и в неудовлетворительном общем состоянии, ограничивая этим возможности противоопухолевого лечения. Оптимальным подходом к ведению пациентов с распространенным ГЦР остается сочетание методов локального воздействия (оперативное лечение и/или ТАХЭ) и системной терапии с применением препарата сорафениб.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, сорафениб, химиоэмболизация.

**Для цитирования:** Петкау В.В., Тарханов А.А., Киселев Е.А. Результаты лечения пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком в Свердловской области. Современная Онкология. 2017; 19 (1): 75–79.

## Original article

### The results of the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma in Sverdlovsk region

V.V.Petkau<sup>✉1,2</sup>, A.A.Tarkhanov<sup>2</sup>, E.A.Kiselev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 620028, Russian Federation, Yekaterinburg, ul. Repina, d. 3;

<sup>2</sup>Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary. 620059, Russian Federation, Yekaterinburg, ul. Soboleva, d. 29

✉vpetkau@yandex.ru

#### Abstract

**The aim** is to assess treatment outcomes of patients with advanced hepatocellular cancer (HCC) in daily clinical practice through the example of SHI Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary.

**Materials and methods.** The data of regional cancer registry, annual reports of SHI SROD and HCC patients' medical records were retrospectively studied. 542 patients with stage III and stage IV primary liver cancer applied to outpatient department of SHI SROD in the period of 2011 to 2015. Morphological verification was received in 53 (9.8%) patients. These patients received antitumor treatment: surgery, transarterial chemoembolization (TACE), sorafenib therapy, chemotherapy and the combination of these methods. We examined median overall survival (OS) based on the stage of the process and on tactics.

**Results.** The incidence of malignant neoplasms of the liver has increased in the Sverdlovsk Region over the past 5 years: from 5.58 to 7.6 cases per 100 000 population in men and from 4.93 to 5.1 – in women. Mortality rate has remained at the same level. We determined 82% of patients with stage III and IV HCC. Patients with intermediate-stage (stage B) HCC (n = 21) according to the Barcelona Clinical Liver Cancer staging system underwent surgery (10 patients) or TACE and doxorubicin (11 patients). Median OS was 20.7 and 13.3 months, respectively. Patients with advanced-stage (stage C) HCC (n=32) had undergone surgery before the start of sorafenib therapy (6 patients), TACE (8 patients), TACE plus sorafenib therapy (4 patients) and only sorafenib therapy (4 patients) or cytostatic systemic therapy (10 patients). Median OS was minimum (5.3 months) in the group of patients who had re-

ceived only chemotherapy. Median OS was maximum (18 months) in sorafenib-treated patients and in patients who had undergone surgery.

**Conclusions.** More than 80% of patients with stage III or IV HCC and with poor general condition usually apply to hospital and thus limiting the possibility of further antitumor treatment. The best approaches to the management of patients with advanced HCC are the combination of methods associated with local effect (surgical treatment and/or TACE) and systemic therapy using such drug as sorafenib.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, sorafenib, chemoembolization.

**For citation:** Petkau V.V., Tarkhanov A.A., Kiselev E.A. The results of the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma in Sverdlovsk region. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (1): 75–79.

## Введение

Заболееваемость гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) характеризуется разнонаправленными тенденциями в разных странах мира. Так, если в Северной Европе, США, Индии и Израиле отмечен наибольший прирост, то в Японии, Китае, Испании заболеваемость наоборот снижается [1]. Большинство ученых находят объяснение данному факту в изменении структуры факторов риска развития ГЦР: снижение влияния вирусов гепатита В и С, увеличение вклада жировой дистрофии печени на фоне ожирения, алкоголя, диабета [2].

Россия относится к странам с низкой встречаемостью злокачественных новообразований печени (5,52 случая на 100 тыс. населения в 2015 г.).

В 1994 г. в России было выявлено 8374 новых случая, в 2015 г. – 8083. С учетом снижения численности населения среднегодовой темп прироста заболеваемости составил 1,5% [3, 4]. В отчетных формах указана группа заболеваний под кодом С22 (злокачественные новообразования печени и внутрипеченочных желчных протоков). Под этим кодом часто скрываются случаи метастатического поражения печени. При этом почти 90% всех первичных злокачественных новообразований печени составляет ГЦР.

К сожалению, большинство пациентов обращаются на поздних стадиях. В России в 2015 г. на III, IV стадии пришлось 82,5% случаев [5], наряду с этим у части пациентов диагноз выявляется посмертно. Между заболеваемостью и смертностью имеется лишь небольшой диспаритет: 4,96 и 6,44 случая на 100 тыс. населения в России в 2014 г. [4].

Существующие прогностические шкалы для ГЦР на основе характеристик опухоли, уровня билирубина, альбумина, класса цирроза по Чайлд–Пью позволяют рассчитать прогноз и предложить соответствующую тактику лечения [6–8]. Большим с локальными формами ГЦР выполняется оперативное лечение или методы локальной деструкции [9, 10]. При распространенных стадиях применяется химиоэмболизация и таргетная терапия [11, 12]. Системная химиотера-

пия обладает низкой эффективностью (менее 10%) и не влияет на общую выживаемость [13–15]. Стандартным подходом является назначение мультикиназного ингибитора сорафениба [16–18]. Медиана продолжительности жизни пациентов с ГЦР, получавших различные виды лечения, в том числе терапию сорафенибом, в развитых странах Европы и Северной Америки колеблется от 24 до 33 мес [19].

В повседневной клинической практике выполнение рекомендаций ограничено, с одной стороны, общим соматическим статусом и сопутствующей патологией большей части больных, с другой стороны – лимитом финансовых ресурсов. Только 25–30% пациентов с распространенным ГЦР получают специализированное лечение. Так, при изучении реальной клинической практики в исследовании 4-й фазы GIDEON, включающем более 3 тыс. больных, получавших сорафениб, медиана общей выживаемости (МОВ) у пациентов с ГЦР и циррозом класса А по классификации Чайлд–Пью составила 13,6 мес [20].

## Материалы и методы

Ретроспективно изучены данные из областного Канцер-регистра, годовые отчеты ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (СООД), истории болезни и амбулаторные карты пациентов с ГЦР. За 5 лет с 2011 по 2015 г. в поликлинику СООД обратились 661 пациент с диагнозом первичное злокачественное новообразование печени. Из них у 542 (82%) были III и IV стадии заболевания. Тяжелое общее состояние, сопутствующая патология, распространенность опухолевого процесса позволили отобрать для дальнейшего обследования (подтверждения диагноза) и лечения только 53 (9,8%) пациента.

Морфологически диагноз подтвержден у 53 больных. Верификация достигалась за счет тонкоигольной полифокальной пункции, трепанбиопсии образований печени под ультразвуковым (УЗИ)-контролем или после оперативного вмешательства на печени. В 19 случаях диагноз ГЦР подтвержден цитологически, в 25 – гистологически. У 9 пациентов с целью дифференциальной диагностики потребовалось выполнение иммуногистохимического исследования с определением экспрессии следующих рецепторов: панци-токератины, цитокератины 5, 7 и 20-го типа, Arginase-1, TTF-1, CD56, хромогранин А, синаптофизин, виментин, раковый эмбриональный антиген, альфа-фетопроtein (АФП).

Данные литературы в качестве основной причины ГЦР указывают вирусные гепатиты В и С (от 40 до 80% случаев в разных странах), а наличие цирроза характерно для 70–90% больных [2]. В нашем исследовании антитела к вирусу гепатита В были выявлены у 12 пациентов, С – у 8, В и С – у 1, т.е. тот или иной вид гепатита был в 39,6% случаев. ГЦР развился на фоне цирроза у 12 (22,6%) больных.

Среднее время наблюдения составило 34,7 мес. Средний возраст пациентов на момент установки диагноза – 56 лет (от 17 до 75 лет). Распределение по полу: мужчины – 29, женщины – 24. ECOG статус 0–1. При наличии цирроза – класс А по классификации Чайлд–Пью. Исходный уровень АФП превышал 400 нг/мл у 16 пациентов.

Рис. 1. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований печени в Свердловской области.

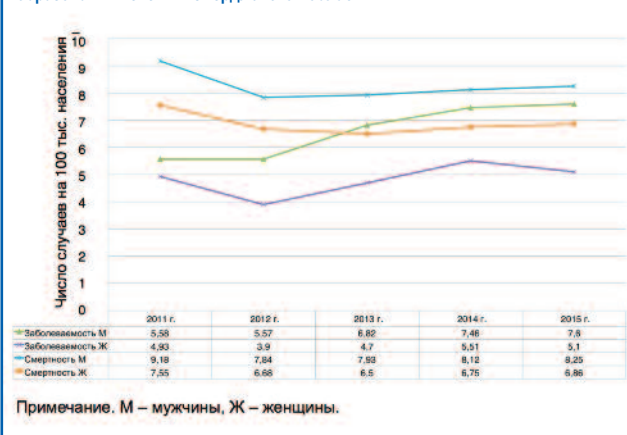


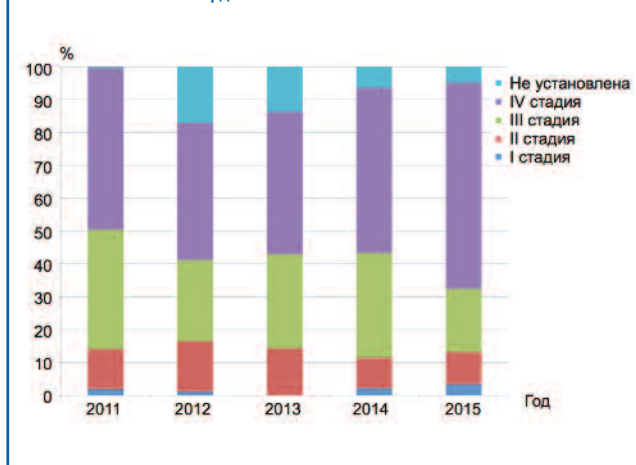
Таблица 1. Результаты лечения пациентов с ГЦР стадии В по BCLC

Вид лечения	Число пациентов	АФП >400 нг/мл	Гепатит	Цирроз	Умерли	Живы	МОВ, мес
Оперативное лечение	10	3	2	0	6	4	20,7
ТАХЭ	11	4	8	2	8	3	13,3
Итого	21	7	10	2	14	7	20,7

Таблица 2. Результаты лечения пациентов с ГЦР стадии С по BCLC

Вид лечения	Число пациентов	АФП >400 нг/мл	Гепатит	Цирроз	Умерли	Живы	МОВ, мес
Оперативное лечение + сорафениб	6	1	0	2	4	2	18
ТАХЭ	8	2	3	3	4	4	7,6
ТАХЭ + сорафениб	4	1	1	1	2	2	11,3
Сорафениб	4	2	0	1	2	2	9,4
Химиотерапия	10	3	7	3	10	0	5,3
Итого	32	9	11	10	22	10	11,6

Рис. 2. Распределение по стадиям пациентов со злокачественными новообразованиями печени в Свердловской области.



По Барселонской системе стадирования (BCLC) к промежуточной стадии (В) отнесен 21 пациент, 10 из которых было выполнено хирургическое вмешательство (гемигепатэктомия, сегментэктомия или атипичная резекция печени). Целью оперативного лечения, которое носило нерадикальный палиативный характер, была максимально возможная циторедукция. Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) с доксорубицином выполнена 11 пациентам, от 1 до 3 вмешательств (табл. 1).

Большим с распространенной стадией ГЦР (32 случая) также проводилось хирургическое лечение, выполнялась ТАХЭ и проводилась системная терапия либо цитостатиками, либо препаратом сорафениб (табл. 2).

### Результаты и их обсуждение

Согласно данным областного онкологического регистра заболеваемость злокачественными новообразованиями печени в Свердловской области увеличивается за счет мужчин, смертность же практически не меняется (рис. 1). Пик заболеваемости приходится на 65–69 лет. Соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 1,2 к 1,0. Сохраняется преобладание пациентов с поздними стадиями заболевания (рис. 2).

Ежегодно в поликлинику СООД обращаются более 100 пациентов с распространенными первичными опухолями печени (ГЦР и холангиоцеллюлярный рак). Однако запущенность заболевания, общее состояние и сопутствующая патология ограничивают число пациентов, подлежащих специальному лечению (не более 10% больных). Небольшое число пациентов позволяет нам только поделиться собственным опытом и наметить существующие тенденции.

Лучшая общая выживаемость пациентов с ГЦР в стадии В после оперативных вмешательств (20,7 мес против ожидае-

мых при данной стадии 16 мес) в большей степени связана с отбором пациентов на данное лечение. Выполнение же ТАХЭ без системной терапии (в условиях ограниченной доступности препарата сорафениб) привело к МОВ в 13,3 мес.

У пациентов с распространенной стадией ГЦР лучшие результаты получены при применении препарата сорафениб после методов локального воздействия. Необходимо отметить, что двум больным, помимо операции на печени, выполнялось удаление метастазов, в одном случае – метастазов в мягкие ткани передней брюшной стенки, во втором – метастаза в 9-й грудной позвонок. Однако для операции были отобраны пациенты с лучшим прогнозом и с меньшим объемом пораженной паренхимы печени.

Среднее время терапии препаратом сорафениб составило 8,5 мес (от 5 дней до 37 мес). Живы и продолжают прием препарата 6 пациентов из 14. Эффективность по критериям mRECIST во всех случаях укладывалась в стабилизацию.

Терапию препаратом сорафениб начинали в стандартной дозировке (по 400 мг внутрь 2 раза в день). В двух случаях лечение было прекращено в первые дни. У одной пациентки на 5-й день приема препарата развилась аллергическая реакция в виде отека Квинке, выраженного диффузного зуда, что потребовало госпитализации. Осложнения были купированы. У 2-й пациентки зафиксировано быстрое прогрессирование заболевания: нарастание биохимической и клинической картины печеночной недостаточности, быстрый рост метастазов в печени по результатам УЗИ. Пациентка умерла через 27 дней от начала терапии. Большинство больных удовлетворительно переносили прием препарата сорафениб. Встречались следующие побочные эффекты: общая слабость, утомляемость, акнеподобная сыпь, ладонно-подошвенный синдром, диарея. Указанные клинические проявления 2–3-й степени потребовали коррекции дозы сорафениба у 4 больных (до 400 мг в сутки), что позволило купировать осложнения и продолжить терапию.

Худшие результаты были получены в группе ГЦР стадии С с применением только химиотерапии: 5 пациентам проведены курсы по схеме PIAF (цисплатин, интерферон, доксорубицин, фторурацил), 3 – гемцитабин в монорежиме, 2 – GemOx (гемцитабин, оксалиплатин). Всего проводилось от 1 до 8 курсов, лечение продолжали до прогрессирования заболевания, которое у 4 больных наступило после 1–2 курсов. В 6 случаях была отмечена стабилизация процесса. МОВ у пациентов после химиотерапии составила 5,3 мес.

### Заключение

Более 80% пациентов с ГЦР обращаются с III, IV стадией заболевания и в неудовлетворительном общем состоянии, ограничивая этим возможности противоопухолевого лечения. Оптимальным подходом к ведению пациентов с распространенным ГЦР остается сочетание методов локального воздействия (оперативное лечение и/или ТАХЭ) и системной терапии с применением препарата сорафениб. Опыт лечения больных с ГЦР в нашем учреждении показал, что данная тактика позволяет достичь МОВ в 18 мес.

### Литература/References

- McGlynn KA, London WT. The Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma, Present and Future. *Clin Liver Dis* 2011 May; 15 (2): 223–45.
- Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of HCC: Consider the Population. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(0): s2–s6.
- Петрова Г.В., Каприн АД., Грецова О.П., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России обзор статистической информации за 1993–2013 гг. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена филиал ФГБУ НИИРЦ Минздрава России, 2015; с. 511. / Petrova G.V., Kaprin A.D., Gretsova O.P., Starinskii V.V. Zlokachestvennye novoobra-

- zovaniia v Rossii obzor statisticheskoi informatsii za 1993–2013 gg. M.: MNIОI im. P.A.Gertsena filial FGBU NMIRTs Minzdrava Rossii, 2015; s. 511. [in Russian]
4. Каприн АД, Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2017; с. 250. / Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIОI im. P.A.Gertsena filial FGBU NMIRTs Minzdrava Rossii, 2017; s. 250. [in Russian]
  5. Каприн АД, Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2016; с. 236. / Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2015 godu. M.: MNIОI im. P.A. Gertsena filial FGBU NMIRTs Minzdrava Rossii, 2016; s. 236. [in Russian]
  6. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329–38.
  7. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C et al. Assessment of Liver Function in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-Based Approach – The ALBI Grade. *J Clin Oncol* 2015; 33 (2): 550–8.
  8. Llovet JM, Bruix J. Prospective validation of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000; 32 (3): 679–80.
  9. Takayama T. Surgical Treatment for Hepatocellular Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(4): 447–54.
  10. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 52: 762–73.
  11. Knox JJ, Cleary SP, Dawson LA. Localized and Systemic Approaches to Treating Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33 (6): 1835–44.
  12. Takayasu K. Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma over Three Decades: Current Progress and Perspective. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42 (4): 247–55.
  13. Yeo W, Mok TS, Zee B et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1532–8.
  14. Boige V, Raoul JL, Pignon JP et al. Federation Francophone de Cancérologie Digestive. Multicentre phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma: FFC03-03 trial. *Br J Cancer* 2007; 97: 862–67.
  15. Louafi S, Boige V, Ducreux M et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase II study. *Cancer* 2007; 109: 1384–90.
  16. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P. Hepatocellular carcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23 (Suppl. 7): vii41–vii48.
  17. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) под редакцией В.М.Моисеенко. М.: Российское общество клинической онкологии, 2015; с. 456. / Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu zlokachestvennykh opukholei (RUSSCO) pod redaktsiei V.M.Moiseenko. M.: Rossiiskoe obshchestvo klinicheskoi onkologii, 2015; s. 456. [in Russian]
  18. Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208–36.
  19. Park JW, Chen M, Colombo M et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver International* 2015; 35: 2155–66.
  20. Marrero J, Lencioni R, Ye SL et al. Final analysis of GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafenib) in >3000 sorafenib-treated patients: clinical findings in patients with liver dysfunction. Poster presented at the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, May 31 – June 4, 2013. Chicago, Illinois, USA.

#### Сведения об авторах

Петкау Владислав Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и медицинской радиологии ФГБОУ ВО УГМУ, зав. поликлиникой ГБУЗ СО СООД.

E-mail: vpetkau@yandex.ru

Тарханов Андрей Андреевич – врач-интервенционный радиолог, ГБУЗ СО СООД

Киселев Евгений Александрович – канд. мед. наук, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии ГБУЗ СО СООД