

Клинические случаи лечения пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком

В.В.Петкау^{✉1,2}, О.А.Гладков³, П.Н.Филатов⁴, М.В.Райгородский³, А.А.Тарханов¹, А.В.Климушкин⁴, Л.Ю.Никитина⁴

¹ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер». 620059, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;

³ООО «Эвимед». 454048, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 9В;

⁴ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер». 460021, Россия, Оренбург, пр. Гагарина, д. 11

✉vpetkau@yandex.ru

В статье представлены клинические случаи комплексного подхода к лечению пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком в повседневной клинической практике. Применение таргетной терапии препаратами сорафениб и регорафениб приводило к длительному контролю за заболеванием даже в случае исходно массивного поражения печени и тяжелого общего состояния пациентов.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, сорафениб, химиоэмболизация.

Для цитирования: Петкау В.В., Гладков О.А., Филатов П.Н. и др. Клинические случаи лечения пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком. Современная Онкология. 2018; 20 (1): 46–49.

Case reports

Clinical cases of treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma

V.V.Petkau^{✉1,2}, O.A.Gladkov³, P.N.Filatov⁴, M.V.Raigorodskii³, A.A.Tarkhanov¹, A.V.Klimushkin⁴, L.Yu.Nikitina⁴

¹Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary. 620059, Russian Federation, Ekaterinburg, ul. Soboleva, d. 29;

²Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 620028, Russian Federation, Ekaterinburg, ul. Repina, d. 3;

³Evimed. 454048, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Bliukhera, d. 9V;

⁴Orendurg Regional Clinical Oncology Dispensary. 460021, Russian Federation, Orenburg, pr. Gagarina, d. 11

✉vpetkau@yandex.ru

Abstract

The article presents the clinical cases of complex approach to the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma in everyday clinical practice. The use of targeted therapy with sorafenib and regorafenib lead to the long-term disease control even among the patients with massive liver lesions and among the patients with poor performance status.

Key words: hepatocellular carcinoma, sorafenib, chemoembolization.

For citation: Petkau V.V., Gladkov O.A., Filatov P.N. et al. Clinical cases of treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (1): 46–49.

Введение

Россия относится к странам с низкой заболеваемостью гепатоцеллюлярным раком – ГЦР (в 2015 г. – 6,77 случая на 100 тыс. населения). Но продолжающийся рост числа новых случаев не позволяет оставить эту проблему без внимания. К сожалению, большая часть пациентов обращаются с запущенными стадиями или в тяжелом общем состоянии, что ограничивает возможности лечения [1, 2].

Существуют подробные классификации ГЦР, клинические рекомендации и алгоритмы ведения пациентов с ГЦР. При этом врачи стран Европы и Америки в клинической практике ориентируются на шкалу Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) [3]. Азиатский регион отдает предпочтение Гонконгской классификации рака печени, которая нацелена на более агрессивный хирургический подход [4]. Однако, когда возможности локальных методов (операции, абляции, эмболизации) ограничены распространенностью ГЦР, функцией печени или сопутствующей патологией, таргетная терапия такими препаратами, как сорафениб и регорафениб, остается единственно возможным вариантом лечения [5–7].

Комплексный подход в ряде случаев позволяет осуществлять длительный контроль за заболеванием, в том числе и при распространенных стадиях ГЦР. Ниже приведены клинические примеры реализации современного представления о лечении ГЦР.

Клинический случай 1

Пациентка К., 1960 года рождения, болеет с декабря 2013 г., когда стали беспокоить дискомфорт в правом подреберье и снижение массы тела со 100 до 92 кг. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости от января 2014 г. выявлено образование 70 мм в левой доле печени и не менее 4 образований в правой доле печени, наиболее крупный из которых в VI сегменте 33×8 мм. После проведенного обследования (фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия, МСКТ грудной клетки, УЗИ малого таза) первичный очаг был не выявлен. В январе 2014 г. выполнена пункция образования левой доли печени под УЗИ-контролем. Цитология: высокодифференцированный ГЦР. Диагноз: ГЦР сT3aN0M0, стадия C по BCLC. α -Фетопrotein (АФП) 353,5 МЕ/мл. Сопутствующая патология: сахарный диабет типа 2, ожирение 2-й степени, артериальная гипертензия II стадии. В анамнезе – ампутация матки по поводу фибромиомы матки.

В феврале 2014 г. выполнена селективная трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) левой печеночной артерии (химиоэмболизат НераSphere с доксорубицином) без осложнений. Начата терапия препаратом сорафениб по 400 мг внутрь 2 раза в день ежедневно. При МСКТ-контроле в июне 2014 г. определялось появление выраженной каль-

Рис. 1. КТ-изображения пациентки К. до начала лечения и через 9 мес после ТАХЭ на фоне приема сорафениба (КТ в артериальную фазу).



Рис. 2. Динамика лабораторных показателей пациента М.

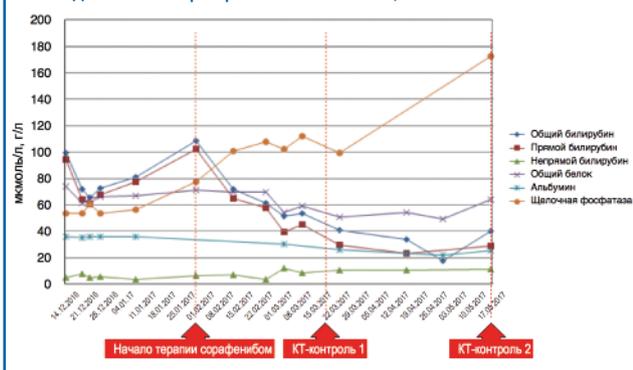
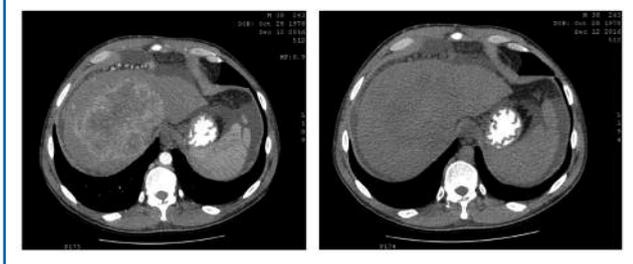


Рис. 3. КТ-изображения пациента М. до начала лечения в артериальную и портальную фазы.



цинации и зон некроза в образовании левой доли печени, остальные очаги без динамики. АФП снизился до 38 МЕ/мл. Изменения на КТ представлены на рис. 1.

В июле 2014 г. повторно выполнена ТАХЭ левой печеночной артерии (химиоэмболизат НераSphere с доксорубицином) без осложнений. Пациентка продолжила принимать сорафениб. Лечение переносила удовлетворительно, вела активный образ жизни, продолжала работать. На фоне приема сорафениба отмечала колебания артериального давления, что потребовало коррекции антигипертензивной терапии. Клинически и по данным КТ, которая выполнялась каждые 6 мес, у пациентки наблюдалась стабилизация до июня 2017 г.

С мая 2017 г. стала отмечать периодические дискомфорт и боли в правом подреберье, тошноту при приеме пищи, общую слабость. Самочувствие быстро ухудшалось. При обращении на прием общее состояние ECOG – 2. В июне 2017 г. выполнена МСКТ брюшной полости: объемное образование в левой доле печени увеличилось до 74×98 мм, появились конгломераты лимфоузлов вдоль передней стенки желудка на уровне поджелудочной железы – 88×109 мм, на уровне почечных ножек – до 102×140 мм, в области левой ножки диафрагмы – 25×26 мм. АФП 60 500 МЕ/мл. Аспартатаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ) повысились до двух норм. С учетом прогрессирования заболевания лечение сорафенибом прекращено. Рекомендована симптоматическая терапия.

У пациентки с распространенным ГЦР и выраженной сопутствующей патологией применен комплексный подход: ТАХЭ с целью локального контроля за наиболее крупным очагом в печени и таргетная терапия препаратом сорафениб. Это привело к стойкой стабилизации процесса в течение более чем 3 лет (38 мес) при полном сохранении качества жизни.

Клинический случай 2

Пациент М., 1978 года рождения, болеет с августа 2016 г., когда появились боли в животе, в поясничной области, ощущение вздутия живота. С данной симптоматической картиной к врачу не обращался. В сентябре 2016 г. появились резкие, пронизывающие боли в животе, пациент был госпитализирован в неотложном порядке с направлятельными диагнозами: «острый панкреатит? хронический гепатит?». По данным КТ брюшной полости выявлено объемное образование печени. Пациент был направлен в областной онкологический диспансер.

Первое обращение пациента к онкологу было спустя 3 мес от начала заболевания (декабрь 2016 г.). Статус ECOG – 2. Клинические проявления: иктеричность кожи и слизистых; лабораторные: гипербилирубинемия. Динамика лабораторных показателей отражена на рис. 2.

Проведено комплексное обследование.

По результатам рентгенографии органов грудной клетки – в легких без дополнительных очаговых и инфильтративных теней, сгущен легочный рисунок в нижней доле правого легкого, которая компримирована.

На МСКТ брюшной полости с контрастным усилением (рис. 3) – асцит, гепатоспленомегалия, аортальная гипертензия. ГЦР правой доли печени больших размеров 130×100 мм с опухолевым тромбозом правой портальной вены, инфильтрацией печеночного сегмента нижней полой вены и всех печеночных вен. Метастатическое поражение левой доли печени, лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства, диссеминация в правое поддиафрагмальное пространство, узлы до 44×26 мм.

По результатам аспирата асцитической жидкости: цитология – клетки мезотелия.

Был выставлен клинический диагноз: ГЦР cT4N2M1, стадия D по VCLC, метастазы в печень, лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства, в правое поддиафрагмальное пространство. Фоновое заболевание: хронический гепатит С минимальной степени активности с нарушением пигментообразующей функции печени.

С учетом диагноза, стадии, единственно возможным вариантом лечения была таргетная терапия. С января 2017 г. начата терапия препаратом сорафениб (Нексавар) по 400 мг внутрь 2 раза в день ежедневно. Параллельно проводилась гепатотропная терапия: адеметионин (позднее Ремаксол), преднизолон. В марте 2017 г. выполнен лапароцентез. Цитология: пролиферирующий мезотелий, опухолевого роста нет. Установлен катетер с клапаном для обеспечения пациента возможностью самостоятельно эвакуировать экссудат из брюшной полости по потребности.

В марте 2017 г. выполнено контрольное обследование – МСКТ: стабилизация опухолевого процесса в печени в виде сохранения теневых характеристик и размеров узловых образований в обеих долях, как первичного узла, так и метастатических очагов; положительная динамика в виде купирования проявлений диссеминации в правое поддиафрагмальное пространство. Уменьшились количество и размеры увеличенных лимфоузлов в полости живота, наибольшие парааортальные на супраренальном уровне до 23×14 мм. Небольшая отрицательная динамика в виде увеличения количества жидкости в брюшной полости максимальной шириной полоски до 153 мм. Появились проявления компрессионной гиповентиляции базальных отделов нижних долей обоих легких. В связи со стабилизацией по критериям mRECIST принято решение продолжить терапию сорафенибом. Общее состояние по ECOG – 1. VCLC – С.

По данным МСКТ, выполненной в мае 2017 г., количество жидкости в брюшной полости не изменилось. Сохранились проявления компрессионной гиповентиляции базальных

отделов нижних долей обоих легких. Стабилизация опухолевого процесса в печени в виде сохранения теневых характеристик и размеров узловых образований в обеих долях, как первичного узла, так и метастатических очагов; количество и размеры увеличенных лимфоузлов также не изменились, наибольшие парааортальные на супраренальном уровне до 23×14 мм. С учетом стабилизации продолжена терапия сорафенибом.

На конец октября 2017 г. общее состояние по ECOG – 1. Переносимость сорафениба на всем протяжении терапии удовлетворительная. Явных нежелательных явлений не наблюдалось. Редукции дозы или перерыва в терапии не требовалось. Общее время приема сорафениба составляет 11 мес.

Данный клинический случай демонстрирует, что проведение терапии сорафенибом параллельно с оптимальной поддерживающей терапией эффективно даже у пациентов в тяжелом состоянии и в стадии ГЦР BCLC D, когда ожидаемая общая выживаемость – менее 3 мес. Применение сорафениба привело не только к рентгенологической и лабораторной стабилизации процесса и значительному продлению жизни, но и к сохранению и улучшению качества жизни у такого пациента (при поступлении ECOG – 2, на фоне лечения – ECOG – 1).

Клинический случай 3

Пациентка П., 1983 года рождения. В феврале 2016 г. при обследовании по месту жительства по данным УЗИ была выявлена опухоль печени. В дальнейшем проводилось комплексное обследование в клинике г. Вены (Австрия), где был установлен диагноз ГЦР. 08.05.2016 производилась попытка химиоэмболизации. Манипуляция осложнилась кровотечением в брюшную полость и не была завершена.

В дальнейшем пациентке был выставлен клинический диагноз: ГЦР сТ3bN0M0, стадия С по BCLC, цирроз печени, класс А по Child–Pugh.

С мая 2016 г. был начат прием сорафениба по 800 мг в день. Лечение пациентка переносила удовлетворительно. Нежелательных явлений не было. После 2 мес приема пре-

парата отмечены повышение АСТ и АЛТ 1-й степени, анемия 2-й степени.

При контрольном КТ-обследовании (июль 2016 г.) выявлено периферическое образование S10 левого легкого 12×11 мм, гигантское гиперваскулярное образование правой доли печени 190×145 мм, полиочаговое поражение печени от 20 до 57 мм, забрюшинная лимфаденопатия до 11 мм. Зарегистрировано прогрессирование процесса за счет значительного увеличения в размерах очагов и появления нового очага в S5 печени диаметром 43 мм.

С учетом быстрого прогрессирования ГЦР на фоне терапии сорафенибом и на основании исследования III фазы RESORCE в качестве терапии «спасения» (salvage therapy) рекомендован прием препарата регорафениб (Стиварга) 160 мг/сут ежедневно с 1 по 21-й день 28-дневного цикла. С 12.07.2016 пациентка начала прием регорафениба.

05.08.2016 при контрольной МСКТ зарегистрирована стабилизация процесса. Лечение регорафенибом продолжено. Переносимость терапии была удовлетворительная. Значимой токсичности не отмечено. Сохранились лабораторные отклонения: повышение АСТ и АЛТ 1-й степени, анемия 1–2-й степени.

16.09.2017 при контрольном обследовании выявлено увеличение очагов в печени: на 20% одного очага и на 26% второго, появление асцита. С учетом прогрессирования заболевания регорафениб был отменен.

Таким образом, пациентка получала таргетную терапию препаратами сорафениб и регорафениб в течение 16 мес при прогнозируемой для стадии С по BCLC медиане общей выживаемости 6–11 мес.

Заключение

Несмотря на то, что распространенный ГЦР остается на сегодня неизлечимым заболеванием, современный комплексный подход с применением методов локального воздействия (например, ТАХЭ) и системной таргетной терапии препаратами сорафениб и регорафениб позволяет длительно контролировать заболевание даже при исходно плохом прогнозе и тяжелом общем состоянии пациента.

Литература/References

1. 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. / Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNI OI im. P.A.Gertsena, filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii, 2017. [in Russian]
2. McGlynn KA, London WT. The Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma, Present and Future. *Clin Liver Dis* 2011; 15 (2): 223–45.
3. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329–38.
4. Yau T, Tang VY, Yao TJ et al. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2014; 146: 1691–700.e3.
5. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P. Hepatocellular carcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7): vii41–vii48.
6. National Comprehensive Cancer Network. Hepatobiliary Cancers (Version 2.2017). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf
7. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). Под ред. В.М.Моисеевко. М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2016. / Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu zlokachestvennykh opukholei (RUSSCO). Pod red. V.M.Moiseenko. M.: Obschberossiiskaia obschbestvennaia organizatsiia "Rossiiskoe obschbestvo klinicheskoi onkologii", 2016. [in Russian]

Сведения об авторах

Петкау Владислав Владимирович – канд. мед. наук, врач-онколог, зав. поликлиническим отделением ГБУЗ СО СООД, доц. каф. онкологии и медицинской радиологии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: vpetkau@yandex.ru

Гладков Олег Александрович – д-р мед. наук, проф., врач-онколог, дир. ООО «Эвимед»

Филатов Павел Николаевич – врач онколог-химиотерапевт ГБУЗ ООКОД

Райгородский Максим Владимирович – врач-онколог ООО «Эвимед»

Тарханов Андрей Андреевич – врач-онколог, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ СО СООД

Климушкин Алексей Викторович – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ ООКОД

Никитина Лариса Юрьевна – зав. поликлиническим отделением ГБУЗ ООКОД