

Роль мультидисциплинарного подхода в лечении гепатоцеллюлярного рака печени

О.И. Кит, Л.Ю. Владимирова, А.Э. Сторожакова, Т.А. Снежко[✉], Е.А. Калабанова, Н.Ю. Саманева, Я.В. Светицкая, С.Н. Кабанов

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

[✉]tatyana_snezhko@mail.ru

Аннотация

Цель. Оценка возможностей лечения и его эффективность у больных с гепатоцеллюлярной карциномой на материале ФГБУ РНИОИ с применением мультидисциплинарного подхода к проблеме.

Материалы и методы. Проанализированы 124 случая гепатоцеллюлярного рака печени. Заболевание выявлено на поздних стадиях (III–IV) у 79,8% больных, средний возраст которых составил 61,4 года. Антитела к вирусному гепатиту В выявлялись у 18 (14,5%) пациентов, к вирусному гепатиту С – у 35 (28,2%). Цирроз печени отмечался в 38 (30,6%) случаях, класса А по классификации Чайлд–Пью – в 20 (16,1%). В ФГБУ РНИОИ внедрен в клиническую практику мультидисциплинарный подход, принятие решения о тактике лечения осуществляется на основе тесного сотрудничества нескольких специалистов. Применение специальных методов лечения было возможно у 67 (54%) больных; 32 пациентам, которые при стадировании по BCLC (Барселонская система стадирования) были отнесены к ранней (А) либо промежуточной стадии (В), выполнялось оперативное лечение, либо проводилась химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА) липиодолом или микросферами с использованием различных цитостатиков (18 и 14 пациентов соответственно). В 35 случаях распространенной стадии С осуществлялась системная терапия с использованием различных цитостатиков (гемцитабин, оксалиплатин, доксорубин) либо таргетного препарата сорафениб. Эффективность терапии оценивалась по критериям mRECIST.

Результаты. Лучшие результаты медианы общей выживаемости (ОВ) – до 21 мес – отмечены в группе пациентов (n=18), которым выполнялись хирургические вмешательства резекционного объема. В этой группе у 2 больных после операции использован сорафениб. При выполнении ХЭПА медиана ОВ составила 14,2 мес. У 6 больных ХЭПА выполнялась 2 и более раз. Из 14 больных, которым проводилась ХЭПА, в 8 случаях назначен сорафениб, и медиана ОВ в этой группе составила 16,3 мес. Медиана ОВ в группе пациентов, получавших только химиотерапию, составила 4,8 мес. Таргетная терапия препаратом сорафениб проведена у 20 больных. У 16 лиц после 3 мес приема препарата достигнута стабилизация заболевания по критериям mRECIST, у 1 больного – частичный ответ, у 3 – прогрессирование заболевания. Медиана ОВ составила 9,1 мес, выживаемость без прогрессирования среди пациентов, получавших сорафениб, – 5,4 мес.

Выводы. Использование в клинической практике мультидисциплинарного подхода позволяет выбрать оптимальный вариант лечения гепатоцеллюлярного рака и способствует улучшению показателей ОВ. Сочетание локальных методов лечения (хирургическое лечение, ХЭПА) с эффективной лекарственной терапией является наиболее оптимальным подходом к лечению больных с распространенными стадиями гепатоцеллюлярной карциномы.

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

Для цитирования: Кит О.И., Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э. и др. Роль мультидисциплинарного подхода в лечении гепатоцеллюлярного рака печени. Современная Онкология. 2019; 21 (4): 10–14. DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190694

Original Article

The role of a multidisciplinary approach in the treatment of hepatocellular carcinoma

Oleg I. Kit, Liubov Iu. Vladimirova, Anna E. Storozhakova, Tatiana A. Snezhko[✉], Elena A. Kalabanova, Natalia Iu. Samanewa, Iana V. Svetitskaia, Sergei N. Kabanov

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

[✉]tatyana_snezhko@mail.ru

Abstract

Aim. Evaluation of treatment options and efficacy in patients with hepatocellular carcinoma based on data from the FSBI Rostov Cancer Research Institute using a multidisciplinary approach to the problem.

Materials and methods. 124 cases of hepatocellular carcinoma were analyzed. In 79.8% of patients (average age of 61.4 years) the disease was diagnosed at advanced stages (III–IV). Antibodies to viral hepatitis B were detected in 18 (14.5%) patients, and antibodies to viral hepatitis C – in 35 (28.2%) patients. Liver cirrhosis occurred in 38 (30.6%) cases, and Child–Pugh class A – in 20 (16.1%) cases. In the FSBI RCRI, a multidisciplinary approach has been introduced into clinical practice; decision on treatment tactics is made with a close cooperation of several specialists. The use of special treatment methods was available in 67 (54%) patients. 32 patients with Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage A (early) or stage B (intermediate), had surgical treatment or hepatic arterial chemoembolization (HACE) with lipiodol or microspheres using various cytostatics (18 and 14 patients, respectively). 35 patients with advanced stage C were given a systemic therapy with various cytostatics (gemcitabine, oxaliplatin, doxorubicin) or targeted therapy with sorafenib. The treatment efficacy was assessed according to mRECIST.

Results. The best median overall survival (OS) – up to 21 months – was in the group of patients (n=18) who underwent volume resection surgery. In this group, sorafenib was prescribed to 2 patients after surgery. When performing HACE, the median OS was 14.2 months.

Результаты и обсуждение

Оперативное вмешательство в объеме гемигепатэктомии, сегментэктомии или атипичной резекции печени в нашем исследовании выполнялось у сравнительно небольшого числа больных (14,5%). Эта группа пациентов имела лучшие результаты ОВ – 21 мес; 2 больным в послеоперационном периоде назначен сорафениб, и они живы спустя 24 мес наблюдения без признаков прогрессии.

ХЭПА выполнена 14 (11,29%) лицам с промежуточной стадией В. ОВ при выполнении ХЭПА составила 14,2 мес. У 6 (4,8%) больных ХЭПА выполнялась 2 и более раза; 8 (6,45%) пациентам после процедуры ХЭПА назначен сорафениб. Медиана ОВ в этой группе составила 16,3 мес.

Гепатоцеллюлярный рак малочувствителен к системной химиотерапии, которая к тому же является высокотоксичным методом лечения [12]. Однако по ряду причин в нашем наблюдении 15 (12,09%) больных, отнесенных к стадии С по VCLC, получали химиотерапию. Наиболее часто использовалась схема GemOx (гемцитабин, оксалиплатин) или монотерапия гемцитабином. Эффективность химиотерапии была низкой, у 1/2 больных уже после 2 курсов терапии зафиксировано прогрессирование заболевания. ОВ в группе пациентов, получавших только химиотерапию, составила 4,8 мес.

Двадцать (16,1%) больных получили таргетную терапию препаратом сорафениб. У 4 человек терапия начата в редуцированной дозе (400 мг/сут), остальные получали препарат в стандартной дозировке (800 мг/сут)*. Наиболее частыми побочными эффектами являлись: кожная токсичность 1–2-й степени, в том числе ладонно-подошвенный синдром, тромбоцитопения (1–3-й степени), общая слабость, тошнота. У 3 больных указанные побочные явления привели к временному снижению дозы препарата, у 1 – к его отмене. У 16 пациентов после 3 мес приема препарата достигнута стабилизация заболевания по критериям mRECIST, у 1 – ча-

стичный ответ, у 3 – прогрессирование заболевания. Медиана ОВ составила 9,1 мес, выживаемость без прогрессирования среди пациентов, получавших сорафениб, – 5,4 мес.

У 1 пациентки применялось сочетание всех доступных методов лечения: после длительной таргетной терапии сорафенибом и 4 сеансов ХЭПА выполнена левосторонняя гемигепатэктомия с последующем продолжением таргетной терапии, больная жива в течение 3 лет наблюдения [5].

Заключение

Большинство больных с ГЦК обращаются за медицинской помощью на поздних стадиях заболевания, и у многих из них невозможно проведение специализированных методов противоопухолевого лечения. Использование в реальной практике мультидисциплинарного подхода позволяет выбрать оптимальный вариант лечения и приводит к улучшению показателей выживаемости. Сочетание локальных методов лечения (хирургическое лечение, ХЭПА) с эффективной лекарственной терапией является наиболее оптимальным подходом к лечению больных с распространенными стадиями ГЦК. Эффективность современной терапии 1-й линии, в первую очередь благодаря применению таргетного препарата сорафениб, достаточно высока, и все больше больных нуждаются в проведении терапии 2-й и последующих линий.

Конфликт интересов. Публикация при поддержке АО «Байер».

Conflict of interests. Publication with the support of Bayer.

*Начальная дозировка в инструкции отличается от указанной в статье. Инструкцией по применению препарата сорафениб предусмотрена начальная дозировка 800 мг.

Литература/References

- Хазанов АИ. Гепатоцеллюлярная карцинома. В кн.: Гастроэнтерология и гепатология. М., 2011; с. 759–66. [Khazanov AI. Hepatocellular carcinoma. In the book: Gastroenterology and Hepatology. Moscow, 2011; p. 759–66 (in Russian).]
- Siegel R, Jemal M, Zhaobui Z, Ahmedin J. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014; 64 (1): 9–29. <https://doi.org/10.3322/caac.21208>
- Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии. М.: Версия, 2016; с. 292–9. [Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the Russian Society of Clinical Oncology. Moscow: Versia, 2016; p. 292–9 (in Russian).]
- Шапошников АВ. Гепатоцеллюлярный рак. Гендерные аспекты канцерогенеза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 7 (131): 4–12. [Shaposhnikov AV. Hepatocellular carcinoma. Gender aspects of carcinogenesis. Experimental and clinical gastroenterology. 2016; 7 (131): 4–12 (in Russian).]
- Владимирова ЛЮ, Миташок ИС, Калабанова ЕА и др. Клиническое наблюдение применения сорафениба при лечении гепатоцеллюлярной карциномы. Онкология. Журн. им. П.А.Герцена. 2017; 5: 70–3. [Vladimirova LIu, Mitashok IS, Kalabanova EA et al. Klinicheskoe nabludeniye primeneniya sorafeniba pri lechenii gepatotselliuliarnoi kartsinomy. Onkologiya. Zhurn. im. P.A.Gertsena. 2017; 5: 70–3 (in Russian).]
- Шпангенберг ХЦ, Тимме Р. Гепатоцеллюлярная карцинома. Мед. совет. 2011; 9–10: 112–5. [Shpangenberg Kh.Ts., Timme R. Hepatotselliuliarnaya kartsinoma. Med. sovet. 2011; 9–10: 112–5 (in Russian).]
- Kit OI, Shaposhnikov AV. Gepatotselliuliarnyi rak. Klassifikatsii metodov khirurgicheskogo lecheniya. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2012; 17 (3): 104–9. [Kit OI, Shaposhnikov AV. Gepatotselliuliarnyi rak. Klassifikatsii metodov khirurgicheskogo lecheniya. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2012; 17 (3): 104–9 (in Russian).]
- Бредер ВВ, Косырев ВЮ, Кудашкин НЕ, Лактионов КК. Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации как социальная и медицинская проблема. Мед. совет. 2016; 10: 3–10. <http://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-10-18> [Breder VV, Kosyrev VYu, Kudashkin NE, Laktionov KK. Gepatotselliuliarnyi rak v Rossiiskoi Federatsii kak sotsial'naiya i meditsinskaya problema. Med. sovet. 2016; 10: 3–10. <http://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-10-18> (in Russian).]
- Джурбаев МД, Нематов ОН. Непосредственные результаты предоперационной химиоэмболизации печеночной артерии при гепатоцеллюлярной карциноме, развившейся на фоне цирроза. Сиб. онкологич. журн. 2011; 3 (45): 70–3. [Dzburayev MD, Nematov ON. Neposredstvennye rezul'taty predoperatsionnoi khimioembolizatsii pechenochnoi arterii pri gepatotselliuliarnoi kartsinome, razvivsbeisia na fone tsirroza. Sib. onkologich. zhurn. 2011; 3 (45): 70–3 (in Russian).]
- Ni JY, Liu SS, Xu LF et al. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2013; 19 (24): 3872–82.
- Wilhelm S, Carter C, Lynch M et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. Nat Rev Drug Disc 2006; 5 (10): 835–44. <http://doi:10.1038/nrd2130>
- Злокачественные опухоли: Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). Под ред. ВМ.Моисеевко. М.: Российское общество клинической онкологии, 2018; с. 371–84. [Malignant Tumors: Practical Guidelines for the Medicinal Treatment of Malignant Tumors (RUSSCO). Ed. VM.Moiseenko. Moscow: Rossiiskoe obshchestvo klinicheskoi onkologii, 2018; p. 371–84 (in Russian).]
- Федянин МЮ, Трякин АА. Регорафениб: от клинических исследований до клинической практики. Современная Онкология. 2017; 3 (19): 19–24. [Fedyanin M.Yu., Triakin AA. Regorafenib: ot klinicheskikh issledovaniy do klinicheskoi praktiki. Journal of Modern Oncology. 2017; 3 (19): 19–24 (in Russian).]
- Петкачу ВВ, Тарханов АА, Киселев ЕА. Результаты лечения пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком в Свердловской области. Современная Онкология. 2017; 19 (1): 75–79.

[Petkau VV, Tarakanov AA, Kiselev EA. The results of the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma in Sverdlovsk region. *Journal of Modern Oncology*. 2017; 19 (1): 75–79 (in Russian)]

15. Martens UM. *Small molecules in oncology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014.

Информация об авторах / Information about the authors

Кит Олег Иванович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ РНИОИ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Владимирова Любовь Юрьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. лекарственного лечения опухолей, рук. отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ РНИОИ. E-mail: vlu@aaanet.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>

Сторожакова Анна Эдуардовна – канд. мед. наук, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ РНИОИ. E-mail: maymur@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0965-0264>

Снежко Татьяна Александровна – канд. мед. наук, врач отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ РНИОИ. E-mail: tatyana_snezhko@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9661-9312>

Калабанова Елена Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. лекарственного лечения опухолей ФГБУ РНИОИ. E-mail: alenakalabanova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>

Саманева Наталья Юрьевна – врач отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ РНИОИ. E-mail: prettyfair19@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0843-6012>

Светицкая Яна Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. лекарственного лечения опухолей ФГБУ РНИОИ. E-mail: tenero_passione@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5371-0709>

Кабанов Сергей Николаевич – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. лекарственного лечения опухолей ФГБУ РНИОИ. E-mail: introitus@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8628-4240>

Oleg I. Kit – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov Research Institute of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Liubov lu. Vladimirova – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov Research Institute of Oncology. E-mail: vlu@aaanet.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>

Anna E. Storozhakova – Cand. Sci. (Med.), Rostov Research Institute of Oncology. E-mail: maymur@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0965-0264>

Tatiana A. Snezhko – Cand. Sci. (Med.), Rostov Research Institute of Oncology. E-mail: tatyana_snezhko@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9661-9312>

Elena A. Kalabanova – Cand. Sci. (Med.), Rostov Research Institute of Oncology. E-mail: alenakalabanova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>

Natalia lu. Samaneva – Doctor, Rostov Research Institute of Oncology. E-mail: prettyfair19@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0843-6012>

Iana V. Svetitskaia – Cand. Sci. (Med.), Rostov Research Institute of Oncology. E-mail: tenero_passione@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5371-0709>

Sergei N. Kabanov – Cand. Sci. (Med.), Rostov Research Institute of Oncology. E-mail: introitus@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8628-4240>

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.12.2019