



<sup>1</sup> Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар

<sup>2</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

# Результаты лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком: опыт регионального онкологического центра Краснодарского края

Р.А. Мурашко<sup>1,2</sup>, И.Б. Уваров<sup>1,2</sup>, О.М. Асипович<sup>1</sup>, А.О. Седельников<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Иван Борисович Уваров, Uvarovivan@yandex.ru

Для цитирования: Мурашко Р.А., Уваров И.Б., Асипович О.М., Седельников А.О. Результаты лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком: опыт регионального онкологического центра Краснодарского края // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 24. С. 12–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-24-12-15

*Оптимальная лечебная тактика при гепатоцеллюлярном раке (ГЦР) предполагает использование на ранней стадии методов локального воздействия (хирургическое лечение), в случае распространенной формы ГЦР – методов интервенционной радиологии (трансартериальная химиоэмболизация) и системной таргетной терапии. Представляется перспективной комбинация локального лечения и трансартериальной химиоэмболизации с системной таргетной терапией.*

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, трансартериальная химиоэмболизация, таргетная терапия

## Введение

Согласно результатам эпидемиологических исследований и данным за 2012–2016 гг., в Краснодарском крае наблюдается рост числа заболевших и показателей заболеваемости раком печени (табл. 1) [1, 2]. Аналогичная динамика характерна в целом для Российской Федерации: за период 2012–2016 гг. заболеваемость раком печени увеличилась на 25%. В структуре злокачественных новообразований в Краснодарском крае в 2016 г. на долю рака печени приходилось 1,6%. Показатель смертности в отношении указанной патологии также имеет устойчивую тенденцию к росту. Обращает на себя внимание увеличение удельного веса числа

больных, выявленных на IV стадии заболевания: в 2012 г. – 55,8%, в 2016 г. – 70,2%. Показатель одногодичной летальности в случае рака печени самый высокий по всем онкологическим заболеваниям и демонстрирует тенденцию к росту (в 2012 г. – 76,8%, в 2016 г. – 80,6%). В реальных клинических условиях специальное лечение получают не более 10% пациентов, обратившихся в онкологические учреждения регионов России по поводу рака печени [3]. Это обусловлено распространенностью опухолевого процесса либо декомпенсацией функции печени. Современная стратегия лечения гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) предполагает хирургическое вмешательство

(резекция, трансплантация печени) или использование методов локальной деструкции при локализованных формах ГЦР. При распространенных формах применяются трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) и таргетная терапия [4].

На сегодняшний день в РФ отсутствует достоверная статистика, касающаяся распространенности и эффективности методов локального контроля и системной терапии при ГЦР [5]. Поэтому мы провели анализ результатов лечения пациентов с ГЦР в условиях клинической практики регионального онкологического центра Краснодарского края (Клинический онкологический диспансер № 1).

## Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ лечения 94 пациентов с ГЦР, получавших специальное лечение в Клиническом онкологическом диспансере г. Краснодара в 2008–2017 гг. (табл. 2). Хирургическое лечение получили 42 пациента, ТАХЭ – 22, таргетную терапию препаратом сорафениб – 23, ТАХЭ и таргетную терапию – семь пациентов.

Выбор метода лечения базировался на стратегии лечения ГЦР согласно Барселонской клинической классификации BCLC (Barcelona Clinic



Liver Cancer) [6]. Диагноз и степень распространенности оценивали методом лучевой диагностики (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография). У большинства пациентов (90,4%) диагноз установлен морфологически путем биопсии печени под УЗ-навигацией, лапароскопической биопсии либо открытой биопсии при лапаротомии. Для оценки степени выраженности цирроза печени использовали классификацию Чайлда – Пью, для стадирования ГЦР – классификацию BCLC. В группе хирургического лечения изучали уровень и характер осложнений, послеоперационную летальность. В группе ТАХЭ и таргетной терапии эффективность оценивали по критериям RECIST (для опухолевого поражения печени при циррозе). Для оценки отдаленных исходов лечения вычисляли медиану общей выживаемости (ОВ). Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета Statistica 6.0. Для сравнительного анализа качественных признаков использовали критерий хи-квадрат. Медиану выживаемости оценивали методом Каплана – Майера. Уровень статистической значимости считался достоверным при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Хирургическое лечение

Оперированные пациенты были разделены на группы в зависимости от степени цирроза печени. В первую группу вошли девять пациентов с ГЦР нецирротической стадии, во вторую – 22 пациента с циррозом печени класса А по шкале Чайлда – Пью, в третью – 11 больных циррозом печени класса В по шкале Чайлда – Пью. Согласно классификации BCLC, большинство пациентов имели стадию А (раннюю). Размер опухолевого узла варьировался от 25,0 до 130,0 мм, средний размер опухоли составил  $56,3 \pm 29,2$  мм. 36 (85,7%) имели одиночный узел. Характер выполненных вмешательств представлен следующим образом: правосторонняя гемигепатэктомия (ПГГЭ) выполнена в восьми случаях, левосторонняя

Таблица 1. Динамика эпидемиологических показателей первичного рака печени в Краснодарском крае за 2012–2016 гг.

Показатель	Год				
	2012	2013	2014	2015	2016
Заболеваемость (абс.)	375	398	367	407	413
Заболеваемость на 100 тыс. населения	7,1	7,4	6,8	7,4	7,5
Смертность (абс.)	528	536	498	613	667
Смертность на 100 тыс. населения	10,0	10,0	9,2	11,2	12,2
Количество выявленных пациентов (%) со стадией:					
I	0,4	1,6	1,4	0,7	2,2
II	7,1	9,2	9,2	8,4	9,0
III	19,5	19,1	26,2	23,5	17,9
IV	55,8	56,7	61,3	66,7	70,2
Количество больных с неустановленной стадией (%)	17,2	13,4	1,8	1,0	0,6
Количество пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом (%)	32,6	36,3	44,0	40,7	46,2
Летальность на первом году от момента установления диагноза (%)	76,8	82,5	77,3	63,7	80,6

гемигепатэктомия (ЛГГЭ) – в трех, сегментэктомия (анатомические резекции сегментов) – в семи, атипичные (неанатомические) резекции – в 24 случаях. Послеоперационные осложнения различного характера развились в целом по группе у 14 (33,3%) пациентов. Как показал анализ частоты осложнений, в первой группе у одного (11,1%) пациента наблюдался желчный свищ после ПГГЭ. У пациентов с ГЦР на фоне цирроза (суммарно 33 пациента второй и третьей групп) осложнения зафиксированы в 13 (39,4%) случаях ( $p = 0,211$ ). При анализе отдельно по группам осложнения выявлены у пяти (22,7%) пациентов второй группы и восьми (72,7%) – третьей группы. Различия между первой и второй группами статистически незначимы ( $p = 0,809$ ). В то же время между первой и третьей ( $p = 0,006$ ), а также между второй и третьей группами ( $p = 0,006$ ) различия статистически достоверны. То есть в группе пациентов с циррозом печени класса В по шкале Чайлда – Пью частота послеоперационных осложнений была достоверно выше, чем у пациентов с нецирротической печенью и циррозом класса А по шкале Чайлда – Пью. Во второй группе (цирроз класса А) отмечались такие осложнения, как печеночная недостаточность, асцит, пневмония, желчный свищ, абсцесс (по одному случаю). В третьей

группе печеночная недостаточность имела место в трех случаях, почечная недостаточность – в двух, асцит – в четырех. Зарегистрировано также по одному случаю послеоперационного кровотечения, желчного свища, абсцесса (у некоторых пациентов имелось сочетание осложнений).

Таким образом, у пациентов с циррозом количественно и качественно преобладали осложнения, связанные с исходным нарушением функции гепатоцитов. В третьей группе зафиксирован один (2,4%) летальный исход – в целом на всех оперированных (по группе – 9,1%;  $p_{I-III} = 0,354$ ;  $p_{II-III} = 0,151$ ). Оценка отдаленных результатов хирургического лечения ГЦР также показала зависимость от степени выраженности цирроза. Медиана ОВ в целом для группы хирургического лечения составила 36,2 месяца. Медиана ОВ в первой группе составила 52,4 месяца, в группе с циррозом в целом (вторая и третья группы) – 33,1 месяца ( $p = 0,032$ ). Во второй группе (цирроз класса А по шкале Чайлда – Пью) медиана ОВ достигла 47,0 месяца (разница с первой группой статистически не достоверна), в третьей группе (цирроз класса В по шкале Чайлда – Пью) – 22,2 месяца (разница с первой и второй группами статистически значима;  $p < 0,05$  в обоих сравниваемых парах).



Таблица 2. Характеристика пациентов, получавших специальное лечение (n = 94)

Показатель	Хирургическое лечение (n = 42)	ТАХЭ (n = 22)	Таргетная терапия сорафенибом (n = 23)	ТАХЭ + сорафениб (n = 7)
Пол:				
■ мужской, абс. (%)	26 (61,9)	16 (72,7)	18 (78,3)	6 (85,7)
■ женский, абс. (%)	16 (38,1)	6 (27,3)	5 (21,7)	1 (14,3)
Средний возраст, лет	62,8	62,4	56,8	52,5
Цирроз печени:				
■ есть, абс. (%)	33 (78,6)	20 (90,9)	19 (82,6)	6 (85,7)
■ нет, абс. (%)	9 (21,4)	2 (9,1)	4 (17,4)	1 (14,3)
Стадия цирроза по шкале Чайлда – Пью:				
■ А, абс. (%)	22 (66,7)	14 (63,6)	7 (36,8)	3 (50,0)
■ В, абс. (%)	11 (33,3)	6 (36,4)	10 (52,6)	3 (50,0)
■ С, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	2 (10,6)	0 (0)
Вирусный гепатит:				
■ В, абс. (%)	13 (30,9)	10 (45,5)	7 (30,4)	1 (14,3)
■ С, абс. (%)	18 (42,9)	9 (40,9)	9 (39,2)	4 (57,1)
■ нет, абс. (%)	11 (26,2)	3 (13,6)	7 (30,4)	2 (28,6)
Стадия по BCLC:				
■ А, абс. (%)	36 (85,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
■ В, абс. (%)	6 (14,3)	22 (100)	5 (21,7)	7 (100)
■ С, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	18 (78,3)	0 (0)
Максимальный размер опухоли, см	5,6 ± 2,9	8,6 ± 3,9	8,3 ± 3,8	9,1 ± 4,4
Количество узлов:				
■ 1, абс. (%)	36 (85,7)	3 (13,6)	7 (30,4)	2 (28,6)
■ 2–3, абс. (%)	6 (14,3)	11 (50,0)	4 (17,5)	3 (42,8)
■ 4–6, абс. (%)	0 (0)	6 (27,3)	5 (21,7)	1 (14,3)
■ ≥ 7, абс. (%)	0 (0)	2 (9,1)	7 (30,4)	1 (14,3)
Локализация:				
■ в одной доле, абс. (%)	39 (92,9)	15 (68,2)	12 (52,2)	6 (85,7)
■ билобарно, абс. (%)	3 (7,1)	7 (31,8)	11 (47,8)	1 (14,3)
Морфологическая верификация, абс. (%)	33 (78,6)	22 (100)	23 (100)	7 (100)
Асцит:				
■ есть, абс. (%)	3 (7,1)	7 (31,8)	12 (52,2)	3 (42,9)
■ нет, абс. (%)	39 (92,9)	15 (68,2)	11 (47,8)	4 (57,1)
Портальная гипертензия, клинические проявления:				
■ есть, абс. (%)	2 (4,8)	13 (59,1)	9 (39,1)	2 (28,6)
■ нет, абс. (%)	40 (95,2)	9 (40,9)	14 (60,9)	5 (71,4)
Средний уровень билирубина тотального, мкмоль/л (min – max)	12,5 ± 8,2 (2,9–34,9)	17,6 ± 11,4 (5,3–49,5)	14,9 ± 10,1 (6,0–45,3)	15,5 ± 11,1 (5,0–48,3)
Аспаратаминотрансфераза, ЕД/л	42,0 ± 25,2	47,0 ± 27,7	42,5 ± 21,6	41,5 ± 30,7
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	68,1 ± 30,9	77,2 ± 32,9	77,3 ± 29,2	72,5 ± 36,7
Средний уровень альбумина плазмы, г/л	41,4 ± 9,2	36,4 ± 5,4	39,2 ± 7,8	40,2 ± 15,4
Альфа-фетопротеин:				
■ < 400 нг/мл, абс. (%)	28 (66,7)	10 (45,5)	9 (39,1)	2 (28,6)
■ ≥ 400 нг/мл, абс. (%)	14 (33,3)	12 (54,5)	13 (60,9)	5 (71,4)

Трансартериальная химиоэмболизация  
Согласно классификации BCLC, все пациенты имели стадию В (промежуточную). У 22 (86,4%) пациентов наблюдались множественные узлы, размеры которых варьировались от 2,7 до 8,3 см (средний 8,6 ± 3,9 см). У трех (13,6%) пациентов отмечался одиночный узел большого диаметра. Его размеры и локализация на фоне цирроза печени не позволили выполнить резекцию или радиочастотную абляцию. Количество курсов ТАХЭ варьировалось от одного до пяти, всего у 22 пациентов выполнено 46 процедур ТАХЭ (десяти пациентам проведен один курс, четырем – два курса, пяти – три курса, двум – четыре курса, одному пациенту – пять курсов). В качестве эмболизирующей составляющей использовались липиодол 5,0–10,0 мл (во всех случаях) и микросферы (насыщаемые и ненасыщаемые от 100 до 500 мкм). В качестве химиопрепарата применяли доксорубин в дозе 100 мг. В раннем периоде после ТАХЭ у всех пациентов отмечался в той или иной степени выраженный постэмболизационный синдром (ПЭС), основными проявлениями которого были тошнота, рвота, фебрильная температура в течение 1–3 суток, боли в правом подреберье (интенсивность от слабой до умеренной). Лабораторно установлены умеренно выраженный лейкоцитоз, повышение уровня трансаминаз (аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы), билирубина, щелочной фосфатазы в сыворотке крови. ПЭС купировали во всех случаях консервативными мероприятиями. Осложнение со стороны пункции бедренной артерии отмечалось у одного (2,2%) пациента (гематома купирована консервативно). Ответ опухоли на лечение по критериям RECIST распределился следующим образом: полного ответа не зарегистрировано ни в одном случае, частичный ответ – у семи (31,8%) пациентов, стабилизация – у 13 (59,1%), прогрессирование – у двух (9,1%) больных. Медиана ОВ составила 16,1 месяца, одногодичная выживаемость – 61,1 ± 12,1%, пятилетняя выживаемость не достигнута.



### Таргетная терапия

Таргетная терапия мультикиназным ингибитором сорафениб проведена 23 (78,3%) пациентам с ГЦР стадии С и пяти (21,7%) пациентам со стадией В по BCLC. Сорафениб больным со стадией В назначали при наличии противопоказаний к локальным методам лечения. Большинство пациентов (82,6%) имели ГЦР на фоне цирроза печени, в основном (69,6%) вирусной этиологии. Всем больным терапия сорафенибом назначалась в стандартной дозе 800 мг/сут. В целом по группе медиана до прогрессирования составила 6,3 месяца, медиана ОВ – 9,3 месяца. Одногодичная выживаемость достигнута в 18,2% случаев. Переносимость терапии у большинства пациентов была удовлетворительной. Среди явлений токсичности отмечались диарея (три (13,0%) случая), ладонно-подошвенный синдром (два (8,7%) пациента), астенизация (два (8,7%) пациента), кожная сыпь (один (4,3%) случай). Данные

токсические эффекты были скорректированы без редукции дозы сорафениба. У двух (8,7%) пациентов отмечалась артериальная гипертензия, слабо поддающаяся медикаментозной коррекции, что потребовало редукции дозы сорафениба до 400 мг/сут.

### Таргетная терапия у пациентов после ТАХЭ

Семь пациентов, получавших таргетную терапию сорафенибом после одного или нескольких курсов ТАХЭ, имели стадию В по классификации BCLC. Показанием к назначению системного лечения служило прогрессирование заболевания после курсов ТАХЭ. При этом своевременный отказ от продолжения ТАХЭ и раннее начало системной терапии позволили достичь хороших результатов в этой группе пациентов. Медиана до прогрессирования составила 18,9 месяца, медиана ОВ – 29,9 месяца. Небольшое количество наблюдений и отсутствие системного подхода

пока не позволяют сформулировать окончательные выводы по назначению терапии сорафенибом при неэффективности ТАХЭ или прогрессировании заболевания после локального лечения пациентов со стадией В по классификации BCLC. Тем не менее полученные результаты ОВ говорят о перспективности работы в данном направлении.

### Заключение

В Краснодарском крае приблизительно 70% пациентов с ГЦР обращаются за помощью, когда опухолевый процесс достигает IV стадии. Оптимальная лечебная тактика при ГЦР включает применение методов локального воздействия (хирургическое лечение) на ранней стадии, методов интервенционной радиологии (ТАХЭ) и системной таргетной терапии в случае распространенной формы ГЦР. Представляется перспективным сочетание методов локального лечения и ТАХЭ с системной таргетной терапией. ☺

### Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
2. Мурашко Р.А., Тесленко Л.Г., Степанова Л.Л. и др. Онкологическая служба Краснодарского края за 5 лет (2012–2016 гг.). Краснодар, 2017.
3. Петкау В.В., Тарханов А.А., Киселев Е.А. Результаты лечения пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком в Свердловской области // Современная онкология. 2017. Т. 19. № 1. С. 75–79.
4. Патютко Ю.И., Поляков А.Н., Кудашкин Н.Е., Чистякова О.В. Гепатоцеллюлярный рак – стратегия лечения // Анналы хирургии. 2015. № 5. С. 18–23.
5. Бредер В.В., Косырев В.Ю., Кудашкин Н.Е., Лактионов К.К. Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации как социальная и медицинская проблема // Медицинский совет. 2016. № 10. С. 10–18.
6. Bruix J., Reig M., Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma // Gastroenterology. 2016. Vol. 150. № 4. P. 835–853.

### Results of Treatment of Patients with Hepatocellular Cancer: the Experience of the Regional Cancer Center of Krasnodar Region

R.A. Murashko<sup>1,2</sup>, I.B. Uvarov<sup>1,2</sup>, O.M. Asipovitch<sup>1</sup>, A.O. Sedelnikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinical Oncology Center № 1, Krasnodar

<sup>2</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar

Contact person: Ivan B. Uvarov, Uvarovivan@yandex.ru

*The optimal treatment strategy for hepatocellular cancer (HCR) assumes the use of local exposure methods (surgical treatment) at an early stage, in the case of the common form of HCR – methods of interventional radiology (transarterial chemoembolization) and systemic targeted therapy. The combination of local treatment and transarterial chemoembolization with systemic targeted therapy seems a promising one.*

**Key words:** hepatocellular cancer, transarterial chemoembolization, targeted therapy