

<sup>1</sup> Бюджетное учреждение  
здравоохранения  
Воронежской области  
«Воронежский областной  
клинический онкологический  
диспансер»  
(Воронеж, Россия)

<sup>2</sup> Тамбовское областное  
государственное  
бюджетное учреждение  
здравоохранения  
«Городская клиническая  
поликлиника  
№ 5 г. Тамбова»  
(Тамбов, Россия)

# СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДАМИ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ РАДИОЛОГИИ РАСПРОСТРАНЕННОЙ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ С ДОСТИЖЕНИЕМ ПЯТИЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ

М.С. Ольшанский<sup>1</sup>, М.С. Фонштейн<sup>1</sup>, Л.В. Ниникашвили<sup>1</sup>,  
А.Ю. Шкляр<sup>1</sup>, О.А. Лобова<sup>1</sup>, Ю.А. Шаврина<sup>2</sup>

## POSSIBILITY OF FIVE-YEAR SURVIVAL IN THE TREATMENT OF ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA BY INTERVENTIONAL RADIOLOGY METHODS

*М.С. Ольшанский<sup>1</sup>*

*Доктор медицинских наук, заведующий отделением рентгенохирургических  
методов диагностики и лечения БУЗ ВО «Воронежский областной клинический  
онкологический диспансер».  
394036, г. Воронеж, ул. Вайцеховского, д. 4.*

*М.С. Фонштейн<sup>1</sup>*

*Кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением № 7.*

*Л.В. Ниникашвили<sup>1</sup>*

*Кандидат медицинских наук, врач-онколог онкологическим отделением № 7.*

*А.Ю. Шкляр<sup>1</sup>*

*Кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения рентгенохирургических  
методов диагностики и лечения.*

*О.А. Лобова<sup>1</sup>*

*Врач, сердечно-сосудистый хирург отделения рентгенохирургических методов  
диагностики и лечения.*

*Ю.А. Шаврина<sup>2</sup>*

*врач-онколог ЦАОП ТОГБУЗ «Городская клиническая поликлиника № 5 г. Тамбова».  
392000, Тамбовская область, город Тамбов, Моршанское ш., д.16 б.*

*M.S. Olsbansky<sup>1</sup>*

*Doctor of Medicine, head of department of X-ray surgical methods of diagnosis and  
treatment, Voronezh Regional Clinical Oncology Center,  
394036 Voronezh, Vaytsehovskiy str., 4.*

*M.S. Fonshtein<sup>1</sup>*

*Candidate of Medical Sciences, head of oncology department № 7.*

*L.V. Ninikashvili<sup>1</sup>*

*Candidate of Medical Sciences, oncologist of oncology department № 7.*

*A.Yu. Shklyarov<sup>1</sup>*

*Candidate of Medical Sciences, oncologist of the Department of X-ray surgical methods  
of diagnosis and treatment.*

*O.A. Lobova<sup>1</sup>*

*The doctor is a cardiovascular surgeon of the department of X-ray surgical methods of  
diagnosis and treatment.*

*Yu.A. Shavrina<sup>2</sup>*

*Oncologist Outpatient Cancer Care Center, City clinical polyclinic No. 5 of Tambov.  
392000, Tambov, Morshanskoe sb., 16 b.*

Лечение гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) на промежуточной и распространенной стадиях представляет собой большую проблему. Локорегионарные методы лечения ранее преимущественно применялись при соблюдении так называемых «Миланских критериев» (принятых по результатам исследования 1996 г. в качестве руководства для ведения пациентов с циррозом и ГЦК), а в качестве химиопрепарата с доказанной эффективностью использовался Сорафениб. В реальной клинической практике гематологическая токсичность, выраженная сопутствующая патология и общее состояние пациента лимитируют проведение лечения. В рандомизированном исследовании SHARP, даже при соблюдении всех

условий у пациентов с ГЦК на стадии BCLC «С», получавших Сорафениб, медиана общей выживаемости составила всего 10,7 месяцев. Статус цирроза печени является также важным прогностическим фактором. В представленном клиническом наблюдении у пациента 67 лет с ГЦК 2а стадии T3N0M0 исходно BCLC «В» с выраженным циррозом печени и множественной сопутствующей патологией попытка применения Сорафениба привела к стойкой тромбоцитопении. Однако благодаря многоэтапным интервенционным радиологическим вмешательствам, включавшим: внутриаартериальную химиоинфузию, суперселективную химиоэмболизацию опухолевых сосудов лекарственно-насыщаемыми гепасферами, химиоэмболизацию опухолей эмульсией жирорастворимого контраста с последующей радиочастотной термоаблацией, удалось достигнуть длительного контроля и превысить пятилетний порог выживаемости.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярная карцинома, Сорафениб, медикаментозно индуцированная тромбоцитопения, внутриаартериальная химиоэмболизация, радиочастотная аблация.

Treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) at intermediate and advanced stages is a big problem. Locoregional methods of treatment were previously mainly used in compliance with the «Milan criteria» (adopted from a 1996 study as the guideline for the management of patients with cirrhosis and HCC), and sorafenib was used as a chemotherapy drug with proven efficacy. In real clinical practice, hematological toxicity, pronounced concomitant pathology and the general condition of the patient limit the treatment. Even if all conditions were met, in the randomized SHARP study, in patients with HCC at stage BCLC «C» treated with sorafenib, the median overall survival was only 10.7 months. The status of liver cirrhosis is also an important prognostic factor. In the presented clinical observation, in a 67-year-old patient with HCC 2a stage T3N0M0, initially BCLC «B» with severe liver cirrhosis and multiple concomitant pathology, an attempt to use Sorafenib led to persistent thrombocytopenia. However, thanks to multi-stage interventional radiological interventions, including: intra-arterial chemoinfusion, superselective chemoembolization of tumor vessels with drug-saturated hepaspheres, chemoembolization of tumors with fat-soluble contrast emulsion followed by radiofrequency thermal ablation, it was possible to achieve long-term control and exceed the five-year survival threshold.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, Sorafenib, drug-induced thrombocytopenia, transarterial chemoembolization, radiofrequency ablation.

## Введение

Лечение гепатоцеллюлярной карциномы при промежуточной и распространенной стадиях заболевания (стадии В и С по классификации BCLC) представляет большую проблему. Поскольку метод трансартериальной химиоэмболизации (ТАСЕ) применяется в основном при соблюдении так называемых «Миланских критериев» [1] и при стадии В, то в качестве химиопрепарата с доказанной эффективностью при лечении гепатоцеллюлярной карциномы на стадии С используют Сорафениб [2, 3]. В реальной клинической практике следует учитывать, что гематологические сдвиги и состояние пациента являются факторами, лимитирующими проведение химиотерапии. Вместе с тем у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой на стадии С, получавших Сорафениб, даже в случае выполнения всех условий в рандомизированном исследовании III фазы SHARP, медиана общей выживаемости составила всего 10,7 месяцев [2]. Статус цирроза печени по Чайлд-Пью при гепатоцеллюлярном раке является важным прогностическим фактором. По данным исследования GIDEON, при циррозе класса А общая выживаемость составила 13,6 месяцев, а при циррозе класса В – всего 5,2 месяца [4]. Учитывая вышесказанное, определенный интерес представляет клиническое наблюдение, в котором удалось достигнуть длительного контроля и пятилетней выживаемости у пациента с распространенным гепатоцеллюлярным раком, несмотря на выраженность процесса и тяжесть сопутствующей патологии – благодаря многоэтапным миниинвазивным вмешательствам.

## Клинический случай

Пациент В., 1947 г. рождения, в возрасте 21 года во время археологических раскопок в Средней Азии заразился вирусным гепатитом. В течение длительного времени он соблюдал диету, все рекомендации врачей, не имел вредных привычек, не курил, регулярно обследовался. Однако вследствие хронического гепатита в возрасте 35 лет у него развился цирроз печени. В 2014 году (в возрасте 67 лет) во время очередного обследования было выявлено очаговое объемное образование печени. После выполнения пункционной биопсии диагноз был морфологически верифицирован – получена морфологическая картина, характерная для гепатоцеллюлярной карциномы. Значение  $\alpha$ -фетопротейна от 20.06.2014 составляло 4,77 Ед/мл. Дополнительный иммуногистохимический анализ показал морфоиммуногистохимическую картину высокодифференцированной гепатоцеллюлярной карциномы на фоне мелкоузлового цирроза печени. При ультразвуковом исследовании печени 02.07.2014 были отмечены множественные очаговые образования в обеих долях печени в виде округлых гипоехогенных очагов с четким «халом» в сегменте S8, размерами 55x38 мм, на границе сегментов S4 и S5 размерами 24x18 мм, в сегменте S7 14x12 мм, и в сегментах S5, S6 и S4 размерами менее 10 мм.

Сопутствующая патология была представлена: диффузным атеросклеротическим кардиосклерозом, атеросклерозом аорты, коронарных, церебральных артерий, гипертонической болезнью II ст., риск ССО-3, НК-1, циррозом печени вирусной этиологии в

исходе вирусного гепатита В, нерепликативная фаза, HBe-негативный с дельта агентом, нерепликативная фаза, класс С по Чайлд-Пью с фиброзом по MetavirF4, синдромом портальной гипертензии.

В связи с распространенностью процесса и выраженностью сопутствующей патологии в оперативном лечении пациенту было отказано, а использование метода радиочастотной термоабляции (РЧА) представлялось сомнительным. На междисциплинарном консилиуме по поводу первичного рака печени стадия 2a T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> было рекомендовано проведение локорегионарной терапии в условиях отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения.

Первое эндоваскулярное вмешательство было проведено 29.07.2014. При ангиографии была выявлена избыточная сосудистая сеть в правой доле печени с накоплением контраста в округлых очагах в сегментах S7 и S8. Диагностический катетер С-3 5F был проведен в правую печеночную артерию, выполнена селективная внутриартериальная химиоинфузия Доксорубицином 60 мг в сегментарные печеночные артерии, и осуществлена внутриартериальная химиоэмболизация в сегментах S7 и S8 эмульсией Доксорубицина 50 мг и жирорастворимого контраста 10 мл. Артериальные ветви афферентов опухоли были дополнительно эмболизированы частицами ПВА-350мкм.

При контрольной компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости от 13.08.2014 были отмечены нормальные размеры печени, паренхима диффузно неравномерная с вкраплениями контрастного вещества. Опухолевые узлы в правой доле прежних размеров с содержанием множественных включений масляного контраста. Ранее (21.07.2014) в S7-8 субкапсулярно определялись: неомогенный гиперваскулярный опухолевый узел 38x48 мм с четкими ровными контурами на большом протяжении, к нему прилежали 2 аналогичных узла 19x12 мм и 5 мм, рядом в S7 отмечен узел 12x8 мм аналогичного строения.

С учетом сроков элиминации жирорастворимого контраста в печени, второе эндоваскулярное вмешательство было проведено 01.09.2014. При исходной ангиографии была выявлена избыточная сосудистая сеть в правой доле печени и отмечено шаровидное образование в S6 с каплями жирорастворимого контраста по периферии, но без накопления контраста в большей части образования. Повторно была выполнена внутриартериальная химиоэмболизация печеночных артерий в сегментах S6, S7 и S8 эмульсией Доксорубицина 60 мг и жирорастворимого контраста 10 мл. С учетом технических трудностей катетеризации мелких артериальных ветвей, в прилежащих в S7 и S8 узлах было принято решение о проведении РЧА этих очагов. Процедура РЧА под ультразвуковой навигацией была успешно проведена 19.09.2014.

При динамическом наблюдении в течение последующих 10 месяцев была отмечена стабилизация

процесса. При КТ-исследовании в июле 2015 г. было решено провести очередной этап локорегионарной терапии в связи с накоплением контраста по периферии очага в S7. Следует отметить, что за указанный период наблюдения у пациента отмечалось постепенное развитие тромбоцитопении. Абсолютное значение тромбоцитов с исходных  $209 \times 10^9/\text{л}$  до начала лечения в июле 2014 г. снизилось до  $108 \times 10^9/\text{л}$  после второго этапа лечения в сентябре 2014 г. Попытка назначения Сорафениба согласно практическим рекомендациям по лекарственному лечению больных первичным раком печени общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) и минимальным клиническим рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) не увенчалась успехом. Прием Сорафениба в течение 26 дней прерывистыми курсами привел к снижению уровня тромбоцитов до  $87 \times 10^9/\text{л}$ . Несмотря на проведение гемостимулирующей терапии, с января 2015 г. количество тромбоцитов в крови прогрессивно снижалось.

Третье эндоваскулярное вмешательство было проведено 21.07.2015. Во время исходной диагностической ангиографии была выявлена избыточная сосудистая сеть в правой доле печени и отмечено шаровидное образование в S6 с накоплением контраста в большей части периферии образования, а также шаровидное образование в S7 без контрастирования, после ранее проведенных химиоэмболизации и РЧА. Три мелких образования, размерами до 8 мм, были обнаружены в воротах печени. С использованием коаксиальной микрокатетерной техники была выполнена внутриартериальная химиоэмболизация опухолей лекарственно-насыщаемыми гепасферами размерами 100 мкм, насыщенными Доксорубицином 50 мг. При контрольной ангиографии было отмечено отсутствие контрастирования патологических сосудов в указанных сегментах.

Далее в течение десяти месяцев пациент наблюдался и получал терапию в гепатологическом центре, но число тромбоцитов не поднималось выше  $76 \times 10^9/\text{л}$ . При этом значение  $\alpha$ -фетопротеина постепенно повышалось и составило на 14.03.2016 147 Ед/мл. При КТ было выявлено несколько очагов в левой доле в S2, S3, S4 размерами 4–5 см, накапливающие контраст в позднюю артериальную фазу, отмечено отсутствие контрастирования в ранее отмеченном очаге в S7 и появление 4-х новых мелких очагов в S6 по периферии ранее наблюдаемого очага. С использованием микрокатетерной техники была осуществлена химиоэмболизация этих очагов лекарственно-насыщаемыми гепасферами. Через 3 недели уже было отмечено повышение числа тромбоцитов в крови до  $86 \times 10^9/\text{л}$  и снижение уровня  $\alpha$ -фетопротеина до референтных значений.

Постепенное выключение всех вновь выявляемых афферентов опухолей проводилось нами еще четыре раза в сегментах S5 и на границе S6 и в S2, S3.

Каждый раз перед эндоваскулярным вмешательством проводили динамическое КТ с внутривенным контрастированием и контроль значений  $\alpha$ -фетопротеина, который мог служить указанием на прогрессирование процесса. Последнее, восьмое по счету эндоваскулярное вмешательство было выполнено 01.06.2018, когда значение  $\alpha$ -фетопротеина составило 144 Ед/мл, а в печени в сегментах S2, S3, S2, S6 были выявлены три новых очага размерами до 2 см, накапливающие контраст. Через 9 месяцев значение  $\alpha$ -фетопротеина составило 3,2 Ед/мл, пациент отметил улучшение общего самочувствия, у него появился хороший аппетит. До настоящего времени пациент жив и продолжает работать.

## Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение показывает многогранность подходов к лечению первичного рака печени, равно как и трудность лечения пожилых и ослабленных пациентов, имеющих выраженную сопутствующую патологию. К сожалению, не всегда у таких пациентов возможно проведение надлежащей химиотерапии и гемато-

логическая токсичность Сорафениба лимитирует его использование. Вместе с тем еще раз подчеркиваются преимущества малоинвазивных интервенционных технологий локорегионарной терапии первичного рака печени. Безусловно, многообразие вариантов кровоснабжения печени обуславливает технические аспекты внутриартериальных эмболизаций, однако микрокатетерная техника наряду с применением лекарственно-насыщаемых гепасфер дали шанс пациенту на повышение качества жизни и значительное увеличение ее продолжительности. Дополнительным методом лечения стала радиочастотная термоабляция, позволившая достигнуть циторедукции. При этом подход, включающий выполнение на первом этапе химиоэмболизации очагов в печени жирорастворимым контрастным веществом, а на втором – проведение радиочастотной термоабляции, показал свою перспективность и требует дальнейшего изучения. Комплексный и в то же время индивидуальный подход к лечению пожилого пациента с выраженной сопутствующей патологией в данном случае позволил перешагнуть порог пятилетней выживаемости.

### Список сокращений:

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома;  
КТ – компьютерная томография;  
РЧТА – радиочастотная термоабляция;  
ТАСЕ – трансартериальная химиоэмболизация.

## Список литературы

1. Pavel M.C., Fuster J. Expansion of the hepatocellular carcinoma Milan criteria in liver transplantation: Future directions // World J Gastroenterol. – 2018. – Vol. 24, No. 32. – P. 3626–3636.
2. Bruix J., Raoul J.L., Sherman M., Mazzaferro V., Bolondi L., Craxi A., Galle P.R., Santoro A., Beaugrand M., Sangiovanni A., Porta C., Gerken G., Marrero J.A., Nadel A., Shan M., Moscovici M., Voliotis D., Llovet J.M. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial // J Hepatol. – 2012. – Vol. 57, No. 4. – P. 821–829.
3. Longo L., de Freitas L.B.R., Santos D., Grivicich I., Álvares-da-Silva M.R. Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Real-Life Experience // Dig Dis. – 2018. – Vol. 36, No. 5. – P. 377–384.
4. Lencioni R., Kudo M., Ye S.L., Bronowicki J.P., Chen X.P., Dagher L., Furuse J., Geschwind J.F., de Guevara L.L., Papandreou C., Takayama T., Yoon S.K., Nakajima K., Lehr R., Heldner S., Sanyal A.J. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNIB): second interim analysis // Int J ClinPract. – 2014. – Vol. 68, No. 5. – P.609–617.

## References

1. Pavel M.C., Fuster J. Expansion of the hepatocellular carcinoma Milan criteria in liver transplantation: Future directions. World J Gastroenterol. 2018 Aug 28; 24(32): 3626-3636. Doi: 10.3748/wjg.v24.i32.3626. PMID: 30166858; PMCID: PMC6113720.
2. Bruix J., Raoul J.L., Sherman M., Mazzaferro V., Bolondi L., Craxi A., Galle P.R., Santoro A., Beaugrand M., Sangiovanni A., Porta C., Gerken G., Marrero J.A., Nadel A., Shan M., Moscovici M., Voliotis D., Llovet J.M. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. J Hepatol. 2012 Oct; 57(4): 821-9. Doi: 10.1016/j.jhep.2012.06.014. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22727733.
3. Longo L., de Freitas L.B.R., Santos D., Grivicich I., Álvares-da-Silva M.R. Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Real-Life Experience. Dig Dis. 2018; 36(5): 377-384. Doi: 10.1159/000490378. Epub 2018 Jul 13. PMID: 30007984.
4. Lencioni R., Kudo M., Ye S.L., Bronowicki J.P., Chen X.P., Dagher L., Furuse J., Geschwind J.F., de Guevara L.L., Papandreou C., Takayama T., Yoon S.K., Nakajima K., Lehr R., Heldner S., Sanyal A.J. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNIB): second interim analysis. Int J ClinPract. 2014 May; 68(5): 609-17. Doi: 10.1111/ijcp.12352. Epub 2013 Nov 28. PMID: 24283303; PMCID: PMC4265239.