

ИММУНОТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Б.С. КАШАКОВ¹, М.С. АКБАРОВА¹

¹КГП на ПХВ «Кызылординский Областной Онкологический Центр», Кызылорда, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее частой злокачественной опухолью печени и одной из важнейших проблем онкологической службы Казахстана, так как имеет прогрессирующее течение и позднюю выявляемость, больные имеют низкую выживаемость и неблагоприятный прогноз.

Цель исследования – оценить назначение иммунотаргетной терапии в лечении гепатоцеллюлярной карциномы на клиническом примере.

Методы исследования: В статье представлен клинический случай проведения иммунотаргетной терапии в комбинации Атезолизумаб 1200 мг + Бевацизумаб 800 мг, 1 раз в 3 недели, при лечении ГЦК в условиях областного онкологического центра г. Кызылорды.

Результаты: Первые симптомы поражения печени появились в 2018 г., тогда же и была диагностирована ГЦК, вирусный гепатит В с 2016 г. МРТ ОБП от 15.08.20 г.: картина ГЦК правой доли печени в S5 – 9×7×6 см, в S3 – 3,7 см, в S7 – 3,0 см, в S8 – 2,5 см. При контрольном обследовании (июль 2021 года) ИФА выявил высокий АПФ – 450,56 МЕ/мл, по данным КТ ОБП – без отрицательной динамики. В дальнейшем, несмотря на проводимую терапию, уровень АПФ стремительно рос: 2 595,30 МЕ/мл (август 2021 г.), 2 142,25 МЕ/мл (сентябрь 2021 года). Пациенту произведена смена терапии на препарат Регорафениб. Далее наблюдался продолжающийся рост АПФ: 4 405 МЕ/мл (ноябрь 2021 г.), 18 005 МЕ/мл (декабрь 2021 г.). На контрольном КТ ОБП – умеренное уменьшение размеров. Учитывая неуклонный рост АПФ, в феврале 2022 г. пациенту была рекомендована терапия препаратами Атезолизумаб и Бевацизумаб. В январе 2023 г. пациент уже получил 13 курсов, отмечается снижение АПФ: 1 932 МЕ/мл (январь 2023 г.), 53,38 МЕ/мл (февраль 2023 года), 16,07 МЕ/мл (март 2023 г.), наряду с продолжающейся положительной динамикой по КТ ОБП.

Заключение: Иммунотаргетная терапия показала свою эффективность у данного пациента с неоперабельной ГЦК и позволила пациенту продолжать жить, работать и вести активный образ жизни уже более 18 месяцев.

Ключевые слова: печень, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), иммунотаргетная терапия, клинический случай.

Введение: По данным Всемирной организации здравоохранения за 2020 г. в мире ежегодно диагностируется более 905 тысяч случаев рака печени, что составляет 4,7% от всех случаев онкозаболеваний, рак печени находится на 6-м ранговом месте [1]. По данным канцер-регистра Казахстана, диагностировано 861 случай рака печени в 2020 г. и 899 случаев в 2021 г., что в 2021 г. составило 3,5% от всех случаев ЗНО (14-е ранговое место среди обоих полов) и 4,15% от всех случаев ЗНО у мужчин (10-е ранговое место) [2, 3]. В 2022 г. впервые выявлено уже 1003 случая рака печени, что составило 4,5 случая на 100 тысяч населения, с приростом на 7,1% по сравнению с 2021 г. [4].

По-прежнему, высокая смертность от рака печени является проблемой как во всем мире, так и в Казахстане. В 2020 г. в мире зарегистрировано 830 180 случаев смерти от рака печени, что составило 8,3% от всех случаев смерти от ЗНО (3-е ранговое место) [1]. В Казахстане зарегистрировано 580 случаев смерти от рака печени в 2020 г. и 538 случаев в 2021 г., что составило 3,9 % от всех случаев смерти от ЗНО в 2021 г. (10-е ранговое место среди обоих полов) и 4,75% случаев смерти – у мужчин (7-е ранговое место) [2, 3]. В 2022 г. от рака печени умерли уже 563 пациента, что составило 2,9 случая на 100 тысяч населения, с приростом на 2,6% по сравнению с 2021 г. [4].

Прогнозы ВОЗ остаются неутешительными в отношении рака печени и говорят о стремительном увеличении количества новых случаев – до 1 миллиона к 2025 г. в мире [5].

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее частой злокачественной опухолью печени и одной из

важнейших проблем онкологической службы Казахстана, так как имеет прогрессирующее течение и позднюю выявляемость, больные имеют низкую выживаемость и неблагоприятный прогноз. В 2021 г. по Кызылординской области было выявлено 44 новых случаев рака печени.

Цель исследования – оценить назначение иммунотаргетной терапии в лечении гепатоцеллюлярной карциномы на клиническом примере.

Материалы и методы: В статье представлен клинический случай проведения иммунотаргетной терапии в комбинации Атезолизумаб 1200 мг + Бевацизумаб 800 мг, 1 раз в 3 недели, при лечении ГЦК в условиях областного онкологического центра г. Кызылорды.

Информация о пациенте: Пациент N – мужчина, 63 г., на момент начала лечения с диагнозом «ГЦК обеих долей печени, цирроз печени в исходе вирусного гепатита В». Из анамнеза: у пациента первые симптомы поражения печени появились в 2018 г., тогда же и была диагностирована ГЦК, вирусный гепатит В – с 2016 г.

Диагностика: МРТ ОБП от 15.08.20 г.: картина ГЦК правой доли печени в S5 – 9×7×6 см, в S3 – 3,7 см, в S7 – 3,0 см, в S8 – 2,5 см; хронический холецистит с перегибом в области шейки.

Лечение: Постановка пациента на диспансерный учет и начало активного лечения с 2020 г. Проведено 7 курсов трансартериальной химиоэмболизации в Национальном научном центре хирургии им. А.Н. Сызганова (Алматы, Казахстан), с положительной динамикой. На КТ ОБП в октябре 2020 г.: картина соот-

ветствует ГЦК, состояние после ТАХЭ, цирроз печени, аденопатия ворот печени. В 2021 г. пациент начал получать таргетную терапию препаратом Сорафениб. При контрольном обследовании (июль 2021 г.) выявлен высокий показатель ИФА на АПФ 450,56 МЕ/мл, по данным КТ ОБП – без отрицательной динамики. В дальнейшем, несмотря на проводимую терапию, уровень АПФ стремительно рос: 2 595,3 МЕ/мл (август 2021 г.), 2 142,25 МЕ/мл (сентябрь 2021 г.), в связи с чем пациенту была произведена смена терапии на препарат Регорафениб. Далее наблюдается продолжающийся рост АПФ: 4 405 МЕ/мл (ноябрь 2021 г.), 18 005 МЕ/мл (декабрь 2021 г.). Однако на контрольном КТ ОБП в этот период мы наблюдаем умеренное уменьшение размеров опухоли.

Учитывая неуклонный рост АПФ, в феврале 2022 г. пациенту была рекомендована иммуно-таргетная терапия препаратами Атезолизумаб и Бевацизумаб.

Результаты: После 7 курсов Атезолизумаб 1200 мг + Бевацизумаб 800 мг, 1 раз в 3 недели, отмечено снижение АПФ: 5 163 МЕ/мл (июнь 2022 г.), 3 000 МЕ/мл (ноябрь 2022 г.),

а также положительная динамика на КТ ОБП в апреле 2022 г. В январе 2023 г. пациент уже получил 13 курсов Атезолизумаб + Бевацизумаб. На фоне данной терапии, мы продолжали наблюдать снижение АПФ: 1 932 МЕ/мл (январь 2023г.), 53,38 МЕ/мл (февраль 2023 г.), 16,07 МЕ/мл (март 2023 г.), наряду с продолжающейся положительной динамикой по КТ ОБП. КТ ОБП (10.01.23 г.): цирроз печени; образования печени – картина более соответствует ГЦК; состояния после ТАХЭ образований в проекции S III, V, VIII; без отрицательной динамики. В данное время пациент продолжает терапию Атезолизумабом и Бевацизумабом. Все это время он вел активный образ жизни, продолжал работать и заниматься физической культурой. В апреле 2023 г. на очередном контрольном осмотре по данным КТ ОБП нет отрицательной динамики, АПФ – 5,80 МЕ/мл. Последний результат АПФ от июля 2023 г. показал 0,72 МЕ/мл. Пациент продолжает терапию, переносит относительно удовлетворительно.

В таблице 1 представлена временная шкала описываемого клинического случая лечения ГЦК.

Таблица 1 – Временная шкала клинического случая применения иммунотаргетной терапии в лечении гепатоцеллюлярной карциномы

Дата	Основные события	Принятые меры
2016 г.	вирусный гепатит В	самолечение
2018 г.	ГЦК	самолечение
15.08.20 г.	МРТ, Д-учет, лечение	7 курсов ТАХЭ
2021 г.	Начали таргетную терапию	препарат Сорафениб
июль 2021 г.	ИФА на АПФ 450,56 МЕ/мл	препарат Сорафениб
сентябрь 2021 г.	ИФА на АПФ 2142,25 МЕ/мл	смена на препарат Регорафениб
февраль 2021 г.	ИФА на АПФ 18005 МЕ/мл	Начало Атезолизумаб и Бевацизумаб
ноябрь 2022 г.	ИФА на АПФ 3000 МЕ/мл	7 курсов Атезолизумаб и Бевацизумаб
февраль 2023 г.	ИФА на АПФ 53,38 МЕ/мл	13 курсов Атезолизумаб и Бевацизумаб
апрель 2023 г.	ИФА на АПФ 5,80 МЕ/мл	продолжает терапию
июль 2023 г.	ИФА на АПФ 0,72 МЕ/мл	продолжает терапию

Обсуждение: Комбинация препаратов Атезолизумаб + Бевацизумаб рекомендуется в качестве стандарта терапии первой линии у пациентов с распространенной ГЦК [6] и получила одобрение Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) в конце 2020 г. [7]. Также, согласно рекомендациям National Comprehensive Cancer Network (NCCN версия 2.2023), комбинация Атезолизумаба с Бевацизумабом является предпочтительным режимом терапии первой линии ГЦК [8, 9]. Рекомендации ESMO от 2021 г. рекомендуют данную комбинацию в первой линии терапии ГЦК с самым высоким баллом (5 баллов). А другие схемы терапии обозначаются как опции [10].

Закключение: Иммунотаргетная терапия показала свою эффективность у данного пациента с неоперабельной ГЦК и позволила пациенту продолжать жить, работать и вести активный образ жизни уже более 18 месяцев.

Список использованных источников:

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA: a cancer journal for clinicians.* – 2021. – Vol. 3(71). – P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Душимова З.Д., О.В. Шатковская, Б.Т. Онгарбаев, Г.Т. Сейсенбаева, А.Е. Ажмагамбетова, А.Ж. Жылкайдарова, И.К. Лаврентьева, М.С. Саги. *Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2020 год: статистические и аналитические материалы / под ред. Д.П. Кайдаровой.* – Алматы, 2021. – 366 с. [Dushimova Z.D., O.V. Shatkovskaya, B.T. Ongarbaev, G.T. Seisenbaeva, A.E. Azhmagambetova, A.Zh. Zhylkaidarova, I.K. Lavrent'eva, M.S. Sagi. *Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Ka-*

zaxstan za 2020 god: statisticheskie i analiticheskie materialy / pod red. D.R. Kaidarovoi. – Алматы, 2021. – 366 с. (in Russ.)). <https://onco.kz/news/pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-respubliki-kazahstan-za-2020-god/>

3. Кайдарова Д.П., Шатковская О.В., Онгарбаев Б.Т., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К., Саги М.С. *Показатели онкологической службы РК, 2021 г. (Статистические и аналитические материалы) / под ред. Д.П. Кайдаровой.* – Алматы, 2022. – 384 с. [Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Ongarbaev B.T., Seisenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E., Zhylkaidarova A.Zh., Lavrent'eva I.K., Sagi M.S. *Pokazateli onkologicheskoy sluzhby RK, 2021 g. (Statisticheskie i analiticheskie materialy) / pod red. D.R. Kaidarovoi.* – Алматы, 2022. – 384 с. (in Russ.)). <https://doi.org/10.52532/1-11-2021-1-384>

4. Кайдарова Д.П., Шатковская О.В., Онгарбаев Б.Т., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К., Саги М.С. *Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2022 год: статистические и аналитические материалы / под ред. Д.П. Кайдаровой.* – Алматы, 2023. – 430 с. [Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Ongarbaev B.T., Seisenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E., Zhylkaidarova A.Zh., Lavrent'eva I.K., Sagi M.S. *Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2022 god: statisticheskie i analiticheskie materialy / pod red. D.R. Kaidarovoi.* – Алматы, 2023. – 430 с. (in Russ.)). <https://onco.kz/kz/news/pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-respubliki-kazahstan-za-2022-god/>

5. Vogel A., Martinelli E., Cervantes A., Chau I., Daniele B., Llovet J. M., Arnold D. *Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann. Oncol.* – 2021. – Vol. 6(32). – P. 801-805. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.014>

6. Carloni R., Sabbioni S., Rizzo A., Ricci A. D., Palloni A., Petrarota C., Brandi G. *Immune-Based Combination Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma // J. Hepatocell. Carcinoma.* – 2023. – Vol. 10. – P. 1445-1463. <https://doi.org/10.2147/JHC.S390963>

7. Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.Y., Cheng A.L. *Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma // New Eng. J. Med.* – 2020. – Vol. 20(382). – P. 1894-1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>

8. Cheng A.L., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.Y., Finn R.S. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* – 2022 – Vol. 76. – P. 862-873. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030>

9. D'Alessio A., Fulgenzi C.A.M., Nishida N., Schönlein M., Von Felden J., Schulze K., Pinato D.J. Preliminary evidence of safety and tolerability of atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A and B cirrhosis: A real-world study // *Hepatology.* – 2022. – Vol. 76. – P. 1000-1012. <https://doi.org/10.1002/hep.32468>

АНДАТПА

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРЛЫҚ КАРЦИНОМАҒА АРНАЛҒАН ИММУНДЫҚ МАҚСАТТЫ ЕМДЕУДЕ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Б.С. Кашаков¹, М.С. Акбарова¹

¹«Қызылорда облыстық онкологиялық диспансер» ШЖҚ КМК, Қызылорда қ, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Бауырдың ең көп таралған қатерлі ісігі – гепатоцеллюлярлық карцинома (ГСС). ГСС Қазақстандағы онкологиялық қызметтің маңызды мәселелерінің бірі болып табылады, өйткені оның прогрессивті ағымы, кеш анықталуы, өмір сүру деңгейі төмен және болжамы нашар.

Зерттеудің мақсаты – клиникалық мысалды пайдалана отырып, гепатоцеллюлярлық карциноманы иммундық мақсатты емдеуде қолдануды бағалау.

Әдістері: Қызылорда қаласының облыстық онкологиялық диспансерінде Атезолизумаб 1200 мг + Бевацизумаб 800 мг, 3 аптада 1 рет, ХКК емдеуде біріктірілген иммунотаргетацциялық терапияның клиникалық жағдайы.

Нәтижелері: Бауырдың зақымдануының алғашқы белгілері 2018 жылы пайда болды, сол уақытта ГСС, 2016 жылдан бастап В вирусты гепатиті анықталды. МРТ АҚП 15.08.20: бауырдың оң жақ бөлігінің СҚК суреті S5 – 9×7×6 см, S3 – 3,7 см, S7 – 3,0 см, S8 – 2,5 см. Бақылау кезінде (шілде 2021 ж.) КТ АҚК деректері бойынша теріс динамикасыз 450,56 ХБ/мл жоғары АСЕ ELISA индексі анықталды. Кейіннен, терапияға қарамастан, АСЕ деңгейі тез өсуде: 2 595,3 ХБ/мл (тамыз 2021 ж.), 2 142,25 ХБ/мл (2021 ж. қыркүйек). Науқастың терапиясы Регорафенибке өзгертілді. Әрі қарай, АСЕ-нің үздіксіз өсуі байқалады: 4 405 ХБ/мл (2021 ж. қараша), 18 005 ХБ/мл (2021 ж. желтоқсан). Бақылау компьютерлік томографиясы өлшемнің қалыпты төмендеуін көрсетеді. АСЕ тұрақты өсуін ескере отырып, 2022 жылдың ақпанында пациентке Атезолизумаб пен Бевацизумабпен емдеу ұсынылды. 2023 жылдың қаңтарында науқас 13 курс алды, АСЕ төмендеуі байқалады: 1932 ХБ/мл (2023 ж. қаңтар), 53,38 ХБ/мл (2023 ж. ақпан), 16,07 ХБ/мл (2023 ж. наурыз), жалғастырумен бірге. АҚК КТ оң динамика.

Қорытынды: иммундық мақсатты емдеуде операцияға жарамсыз НСС бар осы науқаста өзінің тиімділігін көрсетті және пациентке 18 айdan астам өмір сүруді, жұмысты және белсенділікті жалғастыруға мүмкіндік берді.

Түйінді сөздер: бауыр, гепатоцеллюлярлық карцинома, иммундық мақсатты емдеуде, клиникалық жағдай.

ABSTRACT

TARGETED IMMUNOTHERAPY FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA: A CLINICAL CASE

B.S. Kashakov¹, M.S. Akbarova¹

¹«Kyzylorda Regional Oncology Center» MSE on REM, Kyzylorda, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common malignant tumor of the liver. HCC is one of the most important problems of the oncology service of Kazakhstan, as it has a progressive course, late detection, low survival, and unfavorable prognosis.

The study aimed to evaluate the use of targeted immunotherapy in treating hepatocellular carcinoma in a clinical example.

Methods: The paper presents a clinical case of targeted immunotherapy in combination with Atezolizumab 1200 mg + Bevacizumab 800 mg, once every 3 weeks, in treating HCC in the Regional Oncology Center in Kyzylorda.

Results: The first symptoms of liver damage appeared in 2018, at which time HCC was discovered. Viral hepatitis B was diagnosed in 2016. MRI OBP from 15.08.20: a picture of the right lobe of the liver in S5 – 9×7×6 cm, in S3 – 3.7 cm, in S7 – 3.0 cm, in S8 – 2.5 cm. During the follow-up examination (July 2021), the enzyme immunoassay revealed a high angiotensin-converting enzyme (ACE) level of 450.56 IU/ml; the abdominal CT scan showed no deterioration. Later, despite the therapy, ACE increased rapidly: 2,595.3 IU/ml (August 2021) and 2,142.25 IU/ml (September 2021), and the therapy was changed to Regorafenib. ACE continued to rise to 4,405 IU/ml (November 2021) and 18,005 IU/ml (December 2021). A control abdominal CT scan showed a moderate reduction in the size of the tumor.

Taking into account a steady ACE increase, in February 2022, the patient was recommended therapy with Atezolizumab and Bevacizumab. In January 2023, the patient has already received 13 courses, and ACE continued to decrease: 1,932 IU/ml (January 2023), 53.38 IU/ml (February 2023), 16.07 IU/ml (March 2023), and the abdominal CT scan showed positive dynamics.

Conclusion: Targeted immunotherapy showed its effectiveness in the described case of inoperable HCC and allowed the patient to continue living, working, and leading an active lifestyle for more than 18 months.

Keywords: liver, hepatocellular carcinoma (HCC), targeted immunotherapy, clinical case.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: Авторы внесли равный вклад в концепцию, научный дизайн, исполнение заявленного научного исследования, интерпретация заявленного научного исследования и создание научной статьи.

Сведения об авторах:

Кашаков Б.С. (корреспондирующий автор) – онколог высшей категории, заведующий отделения дневного стационара, КГП на ПХВ «Кызылординский Областной Онкологический Центр», Кызылорда, Республика Казахстан, тел. +77014316258, e-mail: bolat_onko@mail.ru, ORCID ID: 0009-0006-4154-3986;

Акбарова М.С. – онколог высшей категории, магистр здравоохранения, заведующий отделения химиотерапии, КГП на ПХВ «Кызылординский Областной Онкологический Центр», Кызылорда, Республика Казахстан, тел. +77477409472, e-mail: m_akbarova@mail.ru, ORCID ID: 0009-0002-5245-7478.

Адрес для корреспонденции: Кашаков Б.С., КГП на ПХВ «Кызылординский Областной Онкологический Центр», пр-т. Назарбаева, 72, Кызылорда, 050000, Республика Казахстан.