

<https://doi.org/10.56598/2957-6377-2023-1-6-18-22>

УДК: 616-006; 616.3

МРНТИ 76.29.49; 76.29.34

Описание клинического случая

Массивная гепатоцеллюлярная карцинома у молодого пациента: клинический случай

Ағынбай А. ¹, Ескендіров Б. ², Спатаев Ж. ³

¹ Врач гастроэнтеролог/гепатолог Центра гепатопанкреатобилиарной хирургии, онкогепатологии и трансплантации органов, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан. E-mail: aibajakal@gmail.com

² Хирург-резидент Центра гепатопанкреатобилиарной хирургии, онкогепатологии и трансплантации органов, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан. E-mail: bekkozhae@mail.ru

³ Заведующий Центром гепатопанкреатобилиарной хирургии, онкогепатологии и трансплантации органов, гепатобилиарный хирург-трансплантолог, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан.

E-mail: Spataev1971@gmail.com

Резюме

Гепатоцеллюлярная карцинома является наиболее распространенной первичной опухолью печени. В основном встречается в старших возрастных группах с хроническим диффузным заболеванием печени (гепатиты, цирроз) и реже у молодых людей без цирроза.

Данный клинический случай 22-летней девушки с массивной гепатоцеллюлярной карциномой, без признаков ранее существовавшего заболевания печени и с хорошим общим состоянием, которой проведена трансартериальная химиоэмболизация с использованием микросфер в сочетании с доксорубицином.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, первичные опухоли печени, трансартериальная химиоэмболизация, клинический случай.

Corresponding author: Spataev Zhanat, Head of the Center for Hepatopancreatobiliary Surgery, Oncohepatology and Organ Transplantation, Hepatobiliary Surgeon-Transplantologist, National Scientific Oncology Center, Astana, Kazakhstan

Postal code: Z05K4F3

Address: Kazakhstan, Astana, Kerey Zhanibek khandar, 3

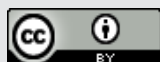
Phone: +77017896802

E-mail: Spataev1971@gmail.com

Oncology.kz 2023; 1 (6): 18-22

Received: 28-02-2023

Accepted: 17-03-2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее распространенной первичной опухолью печени и составляет до 90% случаев первичного рака печени [1]. Наблюдаемые различия в расовом и географическом распределении ГЦК в основном связаны с конкретными факторами риска. Например, в Азии и Африке наблюдается высокая распространенность инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС) и вирусом гепатита В (ВГВ); в то время как заболеваемость в США и Западной Европе увеличилась за последнее десятилетие, когда гепатит С достиг зрелости, а неалкогольная жировая дистрофия печени становится самобытным фактором риска [2]. Риск развития рака считается зависимым от возраста и преобладает в 70 лет, с довольно редкой встречаемостью у молодых пациентов [3]. В Казахстане 2018 году зарегистрировано 1020 новых случаев рака печени и анализ данных показал об аналогичной зависимости заболеваемости ГЦК от возраста, увеличение показателя заболеваемости у мужчин в возрастной группе 50-54 лет с достижением пика в 70-74 года, у женщин заболеваемость существенно растет начиная с 55 лет, но наибольших значений достигает в возрасте 75-79 лет [4].

Презентация клинического случая

Пациент А., 22 лет, поступила в Национальный научный онкологический центр в феврале 2023 года с 2-месячными жалобами на боли в правом подреберье и эпигастральной области. Пациент при поступлении не сообщала о желтухе или желудочно-кишечном кровотечении. У нее было хорошее общее самочувствие. При осмотре брюшной полости обнаружено плотное образование правого подреберья, нижний край по условной линии на уровне пупка, спленомегалии и асцита нет. У пациентки не было периферических признаков хронического заболевания печени. Проверка других систем ничем не примечательна. Первично пациентка была госпитализирована по поводу кровотечения из язвы желудка, однако при проведении ультразвукового исследования брюшной полости обнаружено образование в печени. Печеночные пробы показали картину холестаза: ГГТП: 441 МЕ/л (<22), общий билирубин: 13,4 мкмоль/л мг/л (<20,1)

На основании макроморфологических характеристик, ГЦК можно разделить на три типа: узловая, массивная и диффузная [5]. Выживаемость молодых пациентов с ГЦК обычно низкая [6,7], и молодые пациенты имели более неблагоприятные патологические характеристики, такие как большой размер поражения, микроваскулярную инвазию, инвазию в портальную вену и инвазию в печеночную капсулу [7].

Мы представляем случай, пациентки 22 лет, с гепатоцеллюлярной карциномой массивного типа с единичным метастазом в легких, которой выполнена трансартериальная химиэмболизация (ТАХЭ) с использованием микрочастиц в сочетании с доксорубицином.

Цель сообщения: продемонстрировать случай из практики с массивной гепатоцеллюлярной карциномой, без признаков ранее существовавшего заболевания печени и с хорошим общим состоянием, которой проведена трансартериальная химиэмболизация с использованием микросфер в сочетании с доксорубицином.

и умеренное повышение трансаминаз: АЛТ 178 МЕ/л (<36), АСТ 127 МЕ/л (<40), снижение общего белка 50,4 г/л (65-85).

Общий анализ крови показал Hb 105 г/л, лейкоциты 4,79/л и тромбоциты 393/л. Уровень ПТИ составил 60,3%, фибриноген 9 г/л, уровень α -фетопротеина (АФП) 4,46 нг/мл. Серология вирусных гепатитов В и С: HBsAg, antiHCV IgG - были отрицательные.

Компьютерная томография брюшной полости выявила образование размерами 16*13 см с усилением в артериальную фазу (рисунок 1), ни лимфатических узлов, ни асцита, ни признаков цирроза и портальной гипертензии не выявлено.



А



В

Рисунок 1 - Компьютерная томография брюшной полости пациента с гепатоцеллюлярной карциномой; (А) аксиальная проекция, артериальная фаза, (В) сагитальная проекция, артериальная фаза, компенсаторная гипертрофия левой доли

При гистологическом исследовании выявлена гепатоцеллюлярная карцинома, трабекулярный вариант (рисунок 2), проведено иммуно-

гистохимическое исследование: Hepatcell +, AFP +, Cyt7 +, Ki-67 ~80%, TTF-1 отр, с учетом морфологии иммунофенотип соответствует ГЦК.

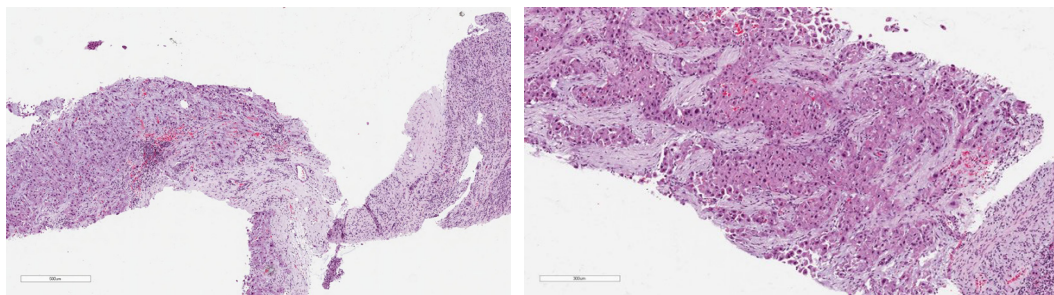


Рисунок 2 - Гистологическая картина биоптата печени пациента с гепатоцеллюлярной карциномой, трабекулярный вариант

На основании результатов лабораторно-инструментальных исследований нами был выставлен диагноз гепатоцеллюлярная карцинома. Состояние пациента было оценено как с сохранной печеночной функцией и удовлетворительным функциональным статусом (ECOG) и по классификации Барселонской клиники (BCLC) как стадия C. С учетом распространенности процесса, решено проведение первым этапом ТАХЭ, далее

прием Сорафениба. ТАХЭ проведено с использованием микросфер HepaSphere (50-100 microns), смешанными с химиотерапевтическим агентом – доксорубицин 50 мг. Выполнена эмболизация правой печеночной артерии (рисунок 3). Артериограмма печени показывает инфильтративное окрашивание опухоли во всей доле печени.

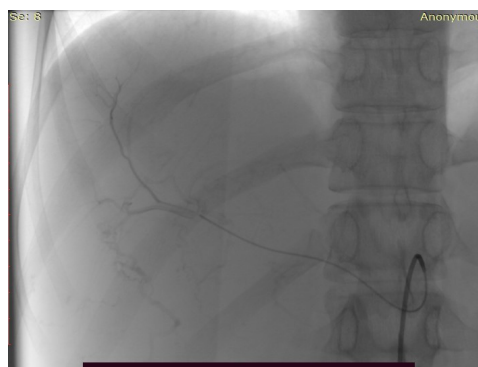
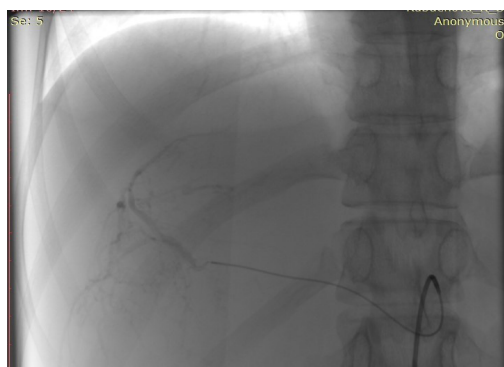


Рисунок 3 - Ангиография печеночной артерии пациента с гепатоцеллюлярной карциномой

Обсуждение

В большинстве случаев ГЦК развивается при циррозе печени, что является сильнейшим фактором риска заболевания [8], нецирротический ГЦК встречается редко, и составляет 1,7-14% [9-11]. В своем исследовании Altshuler E. et al (2022) получили данные об аналогичной общей выживаемости в группах пациентов с нерезектабельным ГЦК с и без цирроза, несмотря на то что в группе без цирроза, образования были больше по размеру и чаще с метастазами [12]. Средний возраст у пациентов без цирроза обычно меньше, чем у пациентов с циррозом. Если пик цирротической ГЦК приходится на 7-й десяток, то нецирротическая имеет бимодальное распределение с пиком на 2-м и 7-м десятках лет [13]. Однако выявляемость на ранних стадиях у молодых людей ниже, вероятно из-за сохранной функции печени [14].

ГЦК у пациентов без цирроза печени имеет сходные радиологическую картину что и у ГЦК на фоне цирроза. На КТ он демонстрирует характерное усиление во время артериальной фазы и вымывание во время венозной фазы, и на МРТ он гиперинтенсивен на T2-взвешенных изображениях и гипоинтенсивен T1 [15]. Но в нашем случае для установки диагноза потребовалась биопсия образования.

Хирургия опухоли (резекция, рЧА, трансплантация печени) обеспечивающее выздоровление, доступны только на ранних стадиях [16,17], однако зачастую пациенты выявляются

на продвинутой стадии, что показали Парк и со, ретроспективно проанализировав данные 18 031 пациентов в 42 центрах в 14 странах мира, и в таких регионах как Северная Америка, Европа, Китай и Южная Корея более 50% пациентов, имели стадию C или D согласно стадированию по Барселонской системе Barcelona Clinic Liver Cancer на момент постановки диагноза [18]. Логично предположить что ТАХЭ было первой линией терапии в этих же регионах [18]. ТАХЭ является наиболее широко используемым первичным методом лечения нерезектабельного ГЦК и рекомендуемой терапией первой линии для пациентов на промежуточной стадии заболевания [19] и даже на распространенной стадии (стадия C) [18].

Мета-анализ 7-ми рандомизированных клинических исследований, включающих в общей сложности 516 пациентов, показало положительное влияние артериальной эмболизации/химиоэмболизации по сравнению с контрольной группой на 2 летнюю выживаемость [20]. Анализ чувствительности показал значительное преимущество химиоэмболизации с цисплатином или доксорубицином в четырех исследованиях, и не показало положительного эффекта от изолированной эмболизации в трех исследованиях [20].

В настоящее время нет единого мнения, относительно количества сеансов и схемы лечения, какой химиотерапевтический агент является наилучшим (например, митомицина, цисплатина и доксорубицина по отдельности или в комбинации) и чем лучше эмболизовать [21,22], не смотря на это, рекомендуется применять 3-4 процедуры ТАХЭ в год с использованием доксорубицина или цисплатина в качестве химиопрепарата. Более интенсивные режимы, например ТАХЭ каждые 2 месяца, могут привести к печеночной недостаточности [23].

С 2008 году Сорафениб был одобрен и оставался в качестве первой линии системной терапии ГЦК [24] до появления новых молекулярно-таргетных агентов, таких как мультикиназные ингибиторы и ингибиторы иммунных контрольных точек. В Казахстане препаратом первой линии остается Сорафениб –

Выводы

Гепатоцеллюлярная карцинома выявляется у молодых пациентов на продвинутой стадии, с низкой общей выживаемостью, несмотря на хорошо сохранную функцию печени и агрессивное лечение. Для таких пациентов необходим ранний скрининг гепатоцеллюлярной карциномы и ранняя диагностика, однако не хватает данных для составления критериев риска, для выявления пациентов, не инфицированных вирусным гепатитом.

Литература

1. Llovet J.M., Kelley R.K., Villanueva A., et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1): 6. [\[Crossref\]](#)
2. Samant H, Amiri HS, Zibari GB. Addressing the worldwide hepatocellular carcinoma: epidemiology, prevention and management. *J Gastrointest Oncol*. 2021 Jul;12(Suppl 2):S361-S373. [\[Crossref\]](#)
3. Hernández-Castillo E, Mondragón-Sánchez R, Garduno-Lopez AL, Gómez-Gómez E, Ruiz-Molina JM, Oñate-Ocaña LF, Bernal-Maldonado R: Hepatocellular carcinoma in the youth. A comparative analysis with hepatocellular carcinoma in adulthood. *Hepatogastroenterology*. 2005, 52 (63): 903-907. [\[Google Scholar\]](#)
4. Исаматов Б.К., Куралбек А.О., М.Б. Сатыбалды М.Б., Кенжебек А.Е., и др. Анализ показателей заболеваемости и смертности гепатоцеллюлярной карциномы в Республике Казахстан // Вестник КазНМУ, 2019. - №2. - С.361-367. [\[Google Scholar\]](#)
5. Isamatov B.K., Kuralbek A.O., M.B. Satybaldy M.B., Kenzhebek A.E., i dr. Analiz pokazatelej zaboлеваemosti i smertnosti gepatocelljularnoj karcinomy v Respublike Kazahstan (Analysis of morbidity and mortality rates of hepatocellular carcinoma in the Republic of Kazakhstan) [in Russian]. *Vestnik KazNMU*, 2019. - №2. – S.361-367. [\[Google Scholar\]](#)
5. Demirjian A, Peng P, Geschwind J.F, Cosgrove D, Schutz J, et al. Infiltrating hepatocellular carcinoma: seeing the tree through the forest. *J Gastrointest Surg*. 2011; 15: 2089-2097. [\[Crossref\]](#)
6. Yamazaki Y, Kakizaki S, Sohara N, Sato K, et al. Hepatocellular carcinoma in young adults: the clinical characteristics, prognosis, and findings of a patient survival analysis. *Dig Dis Sci*. 2007; 52: 1103-1107. [\[Crossref\]](#)
7. Zhang Z.Y., Guan J., Wang X.P., Hao D. S., et al. Outcomes of adolescent and young patients with hepatocellular carcinoma after curative liver resection: a retrospective study. *World J Surg Onc* 2022; 20: 210. [\[Crossref\]](#)
8. Bruix J, Llovet J.M. Major achievements in hepatocellular carcinoma. *The Lancet*, 2009; 373(9664): 614-616. [\[Crossref\]](#)
9. Schütte K, Schulz C, Poranzke J, Antweiler K, Bornschein J, et al. Characterization and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in the non-cirrhotic liver. *BMC Gastroenterol*. 2014; 14:117. [\[Crossref\]](#)
10. Giannini E.G., Marengo S., Bruzzone L., Savarino V, et al. Hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis in Italy. *Dig Liver Dis*. 2012; 45(2): 164-169. [\[Crossref\]](#)
11. Núñez Martínez Ó, Matilla Peña A, Merino Rodríguez B, et al. Descriptive study of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver. *Gastroenterol Hepatol*. 2011; 34(5): 322–328. [\[Crossref\]](#)
12. Altschuler E., Richhart R, Aryan M., King W, et al. Advanced Hepatocellular Carcinoma in Adults Without Cirrhosis: A Single-Institution Retrospective Review. *J Hepatocell Carcinoma*. 2022; 9: 1299-1307 [\[Crossref\]](#)
13. Trevisani F, Frigerio M., Santi V, Grignaschi A, Bernardi M. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a reappraisal. *Dig Liver Dis*. 2010; 42(5): 341-347. [\[Crossref\]](#)
14. Aramaki M., Kawano K, Sasaki A, Ohno T, et al. Hepatocellular carcinoma in young adults. *Hepatogastroenterology*. 2005; 52 (66): 1795-1797. [\[Google Scholar\]](#)
15. Di Martino M., Saba L., Bosco S., Rossi M., et al. Hepatocellular carcinoma (HCC) in non-cirrhotic liver: clinical, radiological and pathological findings. *Eur Radiol*. 2014; 24(7): 1446-1454. [\[Crossref\]](#)
16. Forner A., Llovet J.M., Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379: 1245-1255. [\[Crossref\]](#)
17. Marrero J.A. Current Treatment Approaches in HCC. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2013; 11 Suppl 5: 15-18. [\[Google Scholar\]](#)
18. Park J.W., Chen M., Colombo M., Roberts L.R., et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int*. 2015; 35(9): 2155-2166. [\[Crossref\]](#)

перорально активный низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы, который ингибирует внутриклеточную Raf киназу и расположенные на поверхности киназы рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) [25].

В данном случае пациентка 22-х лет, у которой опухоль выявлена на поздней стадии. По стадии опухоли очевидно, что ей не показана хирургическая резекция и трансплантация печени, и она является кандидатом на химиотерапию сорафенибом. Однако первой линии ей была проведена локо-регионарная терапия – ТАХЭ. После операции отмечалось умеренное снижение функции печени. После выписки амбулаторно начата системная терапия Сорафенибом. В дальнейшем планируется оценка состояния в динамике с оценкой эффективности терапии по Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST).

Этические аспекты. У пациента было получено информированное согласие на публикацию ее медицинской информации с фоторафиями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

19. European Association for The Study Of The Liver; European Organisation for Research And Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012; 56: 908-943. [[Crossref](#)]
20. Llovet J.M. Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003; 37: 429-442. [[Crossref](#)]
21. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 52: 762-773. [[Crossref](#)]
22. Raoul J.L., Heresbach D., Bretagne J.F., Ferrer D. B., et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinomas. A study of the biodistribution and pharmacokinetics of doxorubicin. *Cancer* 1992; 70: 585-590. [[Crossref](#)]
23. Group d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1256-1261. [[Crossref](#)]
24. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008; 359: 378. [[Crossref](#)]
25. Liu L., Cao Y., Chen C., Zhang X., et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res* 2006; 66: 11851. [[Crossref](#)]

Жас науқастағы ауқымды гепатоцеллюлярлық карцинома: клиникалық жағдай

Ағынбай А. ¹, Ескендіров Б. ², Спатаев Ж. ³

¹ Гепатопанкреатобилиарлық хирургия, онкогепатология және ағзаларды трансплантациялау орталығының дәрігер-гастроэнтеролог/гепатологы, Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық Астана, Қазақстан.

E-mail: aibajakal@gmail.com

² Гепатопанкреатобилиарлық хирургия, онкогепатология және органдарды трансплантациялау орталығының хирург-ординаторы, Ұлттық онкологиялық ғылыми орталық, Астана, Қазақстан. E-mail: bekkozhae@mail.ru

³ Гепатопанкреатобилиарлық хирургия, онкогепатология және мүшелерді трансплантациялау орталығының меңгерушісі, Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық, Астана, Қазақстан. E-mail: Spataev1971@gmail.com

Түйіндеме

Гепатоцеллюлярлық карцинома - бауырдың ең жиі кездесетін біріншілік ісігі. Ол негізінен бауырдың созылмалы диффузды ауруы (гепатит, цирроз) бар егде жастағы топтарда және циррозы жоқ жастарда сирек кездеседі.

Бұл мақалада ауқымды гепатоцеллюлярлық карциномасы бар, бұрын бауыр тарапынан ауруының белгілері болмаған, жалпы жағдайы жақсы, доксорубинмен біріктірілген микросфераларды қолдану арқылы трансартериялық химиоэмболизациядан өткен 22 жастағы әйелдің клиникалық жағдайы туралы есеп ұсынылған.

Түйін сөздер: гепатоцеллюлярлық карцинома, бауырдың біріншілік ісіктері, трансартериялық химиоэмболизация, клиникалық жағдай.

Massive Hepatocellular Carcinoma in a Young Patient: a clinical case

Agynbai Aibar¹, Eskendirov Bekkozha², Spataev Zhanat³

¹ Gastroenterologist/hepatologist of the Center for Hepatopancreatobiliary Surgery, Oncohepatology and Organ Transplantation, National Scientific Oncology Center, Astana, Kazakhstan. E-mail: aibajakal@gmail.com

² Resident surgeon of the Center for Hepatopancreatobiliary Surgery, Oncohepatology and Organ Transplantation, National Scientific Oncology Center, Astana, Kazakhstan. E-mail: bekkozhae@mail.ru

³ Head of the Center for Hepatopancreatobiliary Surgery, Oncohepatology and Organ Transplantation, Hepatobiliary Surgeon-Transplantologist, National Scientific Oncology Center, Astana, Kazakhstan. E-mail: Spataev1971@gmail.com

Abstract

Hepatocellular carcinoma is the most common primary liver tumor. It mainly occurs in older age groups with chronic diffuse liver disease (hepatitis, cirrhosis) and less often in young people without cirrhosis.

This is a case report of a 22-year-old female with massive hepatocellular carcinoma, no evidence of pre-existing liver disease, and in good general condition, who underwent transarterial chemoembolization using microspheres in combination with doxorubicin.

Keywords: hepatocellular carcinoma, primary liver tumors, transarterial chemoembolization, clinical case.