

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ РАКОМ ПЕЧЕНИ

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК (ГЦР)

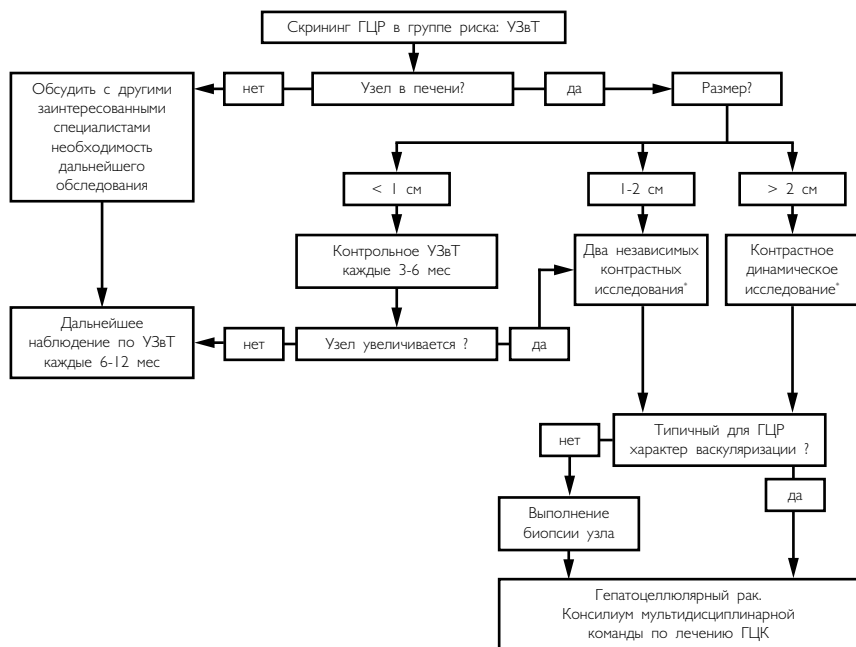
I. СКРИНИНГ: ВЫДЕЛЕНИЕ ГРУПП РИСКА ДЛЯ АКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОМ, ТЕРАПЕВТОМ

Группы риска:

- а) **цирроз:** вирусный гепатит В, С, алкоголизм, гемохроматоз наследственный, алкогольный и неалкогольный стеатогепатит, первичный билиарный цирроз, дефицит альфа-1 антитрипсина и др. возможные причины цирроза;
- б) **без цирроза:** носители вируса гепатита В. К дополнительным факторам риска можно отнести семейный анамнез ГЦР, азиатов – мужчин старше 40 лет и женщин старше 50 лет.

Уровень АФП плазмы не может рассматриваться как единственный метод скрининга ГЦР, АФП повышается только в 50-75% случаев уже распространенного заболевания. Классическая УЗвТ является начальным этапом диагностики, когда может быть заподозрен ранний рак печени. Повышение уровня АФП (> 25 нг/мл) – показание к углубленному обследованию: КТ/МРТ с контрастированием. При отсутствии опухолевых образований – повторное обследование каждые 3 месяца (определение уровня АФП, УЗвТ и/или КТ/МРТ).

Размеры выявляемых образований в печени, наличие/отсутствие цирроза определяют алгоритм дальнейшего обследования для раннего выявления ГЦК. При обнаружении малых узлов (< 1 см) показано наблюдение и повторная УЗвТ с периодичностью в 3-6 мес.; если выявляются узлы 1-2 см в цирротически измененной печени, требуется дообследование – два динамических контрастных метода визуализации (КТ и МРТ по 3-фазному протоколу обследования печени, включая позднюю артериальную и портальную венозную фазы для определения характеристик перфузии, наличия и числа очагов, сосудистой анатомии и внепеченочных проявлений).

Рисунок 1

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз ГЦР ставится на основании морфологического (цитологического/гистологического) исследования. Диагноз также считается обоснованным, если при циррозе печени при динамической КТ, МРТ выявляется характерная для гепатоцеллюлярного рака васкуляризация (усиление в артериальную фазу и «вымывание» в портальную фазу). Если выявлена гипervasкулярная опухоль ≥ 2 -х см и уровень АФП > 400 нг/мл – диагноз ГЦР очевиден и биопсия узла не обязательна. ПЭТ и ПЭТ/КТ не рекомендуются в связи с низкой чувствительностью методов.

Биопсия опухоли в печени показана при:

1. малом размере опухоли (< 2 см) и типичном для ГЦР кровотоке,
2. нетипичной васкуляризации узла размером > 2 см,
3. расхождениях в описании и трактовке контрастных динамических исследований в сочетании с нормальным или незначительно повышенным уровнем АФП,
4. выявлении любого опухолевого образования в нецирротической печени.

При тромбоцитопении ($< 50,000$ /мкл) до манипуляции проводится профилактическая трансфузия тромбоцитарного концентрата.

Пункционная биопсия с получением столбика ткани (кор- биопсия) предпочтительнее аспирационной биопсии.

Распространенность процесса и оценка рисков

Предоперационное стадирование включает: сбор анамнеза и осмотр, клинический анализ крови, биохимический анализ крови с показателями функции печени, почек, АФП, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), контрастную динамическую КТ и/или МРТ органов брюшной полости и малого таза, рентгенографию (желательно КТ) органов грудной клетки и направлено на оценку функциональных резервов печени, выраженности портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода, спленомегалия, тромбоцитопения) и сопутствующей патологии. Чувствительность УЗвТ, особенно при небольших узлах в печени, невысока. Контрастная динамическая компьютерная томография гораздо лучше визуализирует опухолевые массы, но на фоне цирротически измененной паренхимы чувствительность метода невысока. При циррозе, как фоновом заболевании печени, предпочтительнее МРТ: чувствительность и специфичность метода выше, чем трехфазной КТ.

Особый вариант ГЦР: фиброламельлярный рак печени не ассоциируется с циррозом печени, уровень АФП не повышен, при резектабельном процессе прогноз благоприятный

Большинство случаев ГЦР развивается на фоне цирроза печени – каждое из заболеваний независимо определяет возможности лечения и прогноз жизни больного. Поэтому необходима оценка выраженности и опухолевого процесса и цирроза печени.

Классификация Child-Pugh (CP) была разработана и всегда используется для оценки выраженности цирроза печени. В ней учитываются билирубин, альбумин, протромбиновое время, клинически определяемый асцит и энцефалопатия. Каждый признак в зависимости от выраженности оценивается в баллах от 1 до 3. (таблица 1). Сумма баллов 5-6, 7-9, и 10-15 классифицируются как цирроз Child-Pugh (CP) класса А, В, и С, соответственно.

При сопутствующем хроническом вирусном гепатите необходима консультация гепатолога, определение HBsAg, HCV антител. Если выявляется HBsAg, необходимо определение HBeAg, HBeAb и количественное определение ДНК HBV, При подозрении на острый вирусный гепатит необходим анализ на HBcAb IgG. При наличии антител HCV выполняется количественный анализ на РНК HCV.

Таблица 1. Балльная система Child-Pugh при циррозе печени.

Характеристика	1 балл	2 балла	3 балла
Энцефалопатия (степень)	Нет	1-2 степень (или компенсируется медикаментозно)	3-4 степень (или рефрактерная)
Асцит	нет	«незначительный»	«умеренный»
Альбумин плазмы (г/дл)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
Протромбиновое время увеличение сек. (N=12-14 сек)	+ 1-4	+ 4-6	>+ 6
Билирубин	1-2 мг/дл (или < 34,2 мкмоль/л)	2-3 мг/дл (или 34,2-51,3 мкмоль/л)	> 3 мг/дл (или > 51,3 мкмоль/л)

При неоперабельном процессе, когда прогноз в большей степени определяется состоянием печени, нежели размером опухоли, часто применяется классификация **CLIP** (Cancer of the Liver Italian Program) (таблица 2), хорошо оценивающая кумулятивный прогноз выживаемости на основании класса цирроза (Child-Pugh), характеристики опухоли, уровня АФП и состояния воротной вены. Баллы от 0 до 2 начисляются по каждой из 4 характеристик заболевания указанных ниже; сумма баллов варьирует от 0 до 6. Ожидаемая выживаемость коррелирует со значением суммы баллов: 0 баллов – 31 месяц, 1 балл – около 27 мес, 2 балла – 13 мес, 3 балла – 8 мес и 4-6 баллов – около 2 мес.

Таблица 2. Система стадирования CLIP.

	Баллы		
Фактор	0	1	2
Класс цирроза по Child-Pugh	A	B	C
Опухоль	Один узел, < 50% площади печени	Несколько узлов и < 50% площади	Массивная, или > 50% площади
Уровень АФП плазмы	< 400 нг/мл	> 400 нг/мл	> 400 нг/мл
Тромбоз воротной вены	Нет	Да	Да

Барселонская система стадирования (BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer) применима для ГЦР на фоне цирроза и учитывает стадию опухолевого процесса,

функциональное состояния печени, объективное состояния больного и предполагаемую эффективность лечения. Она разделяет пациентов на пять стадий болезни: от 0 стадии – очень ранней, и А – ранней, до стадии D – терминальной. Кроме того, система BCLC связывает эти состояния болезни с рекомендуемыми оптимальными лечебными стратегиями и прогнозом опухолевого процесса. Стадия BCLC, равно как прогноз и тактика лечения могут меняться при прогрессировании заболевания.

3. ПЛАН ЛЕЧЕНИЯ

Наилучшие результаты при лечении ГЦР получены в специализированных центрах, имеющих все возможности для диагностики и лечения, где индивидуальный план лечения разрабатывается при участии мультидисциплинарной команды специалистов, включающей рентгенолога-диагноста, хирурга-онколога, трансплантолога, радиолога-интервенциониста, химиотерапевта, гепатолога.

План лечения учитывает: наличие и степень цирроза, распространенность опухолевого процесса, функциональные резервы печени, объективное состояние больного. Основные варианты лечения: операция (резекция и трансплантация печени), использование абляции (трансартериальная химиоэмболизация, радиочастотная, термо- абляция) и лекарственная терапия.

3.1. ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Резекция или трансплантация печени – метод выбора лечения раннего ГЦР без сопутствующего цирроза печени. Резекция может быть оправдана у больных с циррозом, при сохранной функции печени, нормальном уровне билирубина и без портальной гипертензии. Резекция печени не показана при высоком риске декомпенсации печеночной функции. Наилучшие результаты резекции получены у больных с опухолью < 5 см, ограниченной пределами органа и без признаков инвазии в магистральные сосуды. Размер опухоли не является абсолютным противопоказанием к резекции печени. Резекция печени не всегда оправдана при многоузловом ГЦР – мультифокальный рост предполагает внутривнутрипеченочные метастазы.

Ведущие факторы риска рецидива – низкая дифференцировка опухоли, сателлитные очаги и инвазия опухоли в сосуды. Пока не существует адьювантной терапии с доказанным эффектом снижения риска рецидива. Пациентам с операбельной фиброламеллярной карциномой (ФЛК) может быть предложена резекция или трансплантация печени.

Несомненное преимущество трансплантации печени при ГЦР – одновременное лечение и опухолевого процесса, и сопутствующего заболевания печени. Для оценки состояния пациентов – возможных кандидатов на трансплантацию печени используется классификация MELD (Model for End-stage Liver Disease)

Ортотопическая трансплантация печени – метод выбора лечения больных ранним ГЦР, не подходящим для резекции (множественное опухолевое поражение, цирроз или выраженное нарушение функции печени). Чаще используются так называемые

«Миланские» критерии: размер единственной опухоли не более 5 см или при наличии в печени до 3 очагов с диаметром наибольшего узла не более 3 см, отсутствием инвазии в сосуды. При соблюдении «Миланских» критериев на этапе отбора кандидатов для трансплантации печени 5-летняя выживаемость пациентов достигает 70%, частота рецидивирования опухоли – < 15%. Несколько исследований указывают на ранний рецидив заболевания после трансплантации при высоком АФП (>400 нг/мл), возрасте >60 лет и > 20 баллов по шкале MELD. Пациенты, ожидающие трансплантацию печени, могут получать как неoadъювантное так и иное противоопухолевое лечение, в том числе абляцию, эмболизацию и парциальную резекцию печени, что увеличивает вероятность выполнения трансплантации печени вне стандартных показаний.

Послеоперационное стадирование производится на основании TNM классификации (6-ое издание, 2002) с учетом предоперационного обследования.

3.2. МЕТОДЫ ЛОКАЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИИ ОПУХОЛИ

Радиочастотная абляция (РЧА) – наиболее широко используемый метод термальной абляции, предпочтительный вариант лечения пациентов, страдающих ГЦК в ранней стадии, когда нельзя выполнить радикальное вмешательство. Лечение эффективно, если удастся добиться 100% некроза опухоли, что зависит от оперативной доступности опухоли, возможности воздействия методики на окружающую узел печеночную ткань, размеров узла. Наилучшие результаты получены в лечении опухолевых узлов < 3 см, при размерах узла 3-5 см чаще планируется РЧА + транс-артериальная химиоэмболизация. Пятилетняя выживаемость больных ГЦР на фоне цирроза класса CP A после РЧА опухолей <5 см составляет 60%. Возможности применения РЧА ограничены при множественном (n > 3-4) очаговом поражении, больших (>5 см) размерах узла, вероятностью осложнений (~10%, включая внутрибрюшное кровотечение и экссудативный плеврит). Метод не подходит для лечения низкодифференцированных опухолей и при субкапсулярном расположении узла.

3.3. ЛОКО-РЕГИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ГЦР

Транс-артериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) – основной метод локорегиональной терапии ГЦР. Через ангиографический катетер, установленный в ответвления артерии, питающей опухоль, вводится цитостатик (чаще всего используют доксорубицин, цисплатин, митомоцин С) в смеси с жировой эмульсией (липидол или этиодол) или микросферами и рентген-контрастным препаратом. ТАХЭ применяется в первой линии паллиативного лечения больных ГЦР при нерезектабельном/неоперабельном процессе без признаков инвазии сосудов и внепеченочных проявлений заболевания. Лучшие результаты ТАХЭ достигаются у пациентов с функционально сохранной печенью (цирроз CP A) и мультифокальным опухолевым процессом без инвазии в сосуды. При тромбозе воротной вены ТАХЭ не проводится. Селективная ТАХЭ (сегментарные

или субсегментарные артерии) не менее эффективна, чем неселективное введение химиоэмболизата. Микросферы проявляют микроэмболический эффект и не блокируют кровоток на уровне более крупных ветвей печеночной артерии, поэтому характерный для масляной ТАХЭ пост-эмболизационный синдром проявляется реже и в меньшей степени. Высокоселективная эмболизация с микросферами возможна иногда и при тромбозе воротной вены. При выраженном циррозе (СР С) ТАХЭ не проводится.

Трансартериальная радиоэмболизация, как метод лечения ГЦР, утвержден в США и некоторых странах Европы. Он сочетает в себе эмболизирующий эффект микросфер и лучевое воздействие радиоизотопа Иттриум-90, адсорбированного на поверхности микросфер; смесь вводится в артерии, питающие опухоль (и).

4. ДИСТАНЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ГЦР

Дистанционная лучевая терапия редко применялась в случаях, не подходивших под другие варианты локо-регионального лечения и/или резекции и включала случаи заболевания ГЦК от T1 до T4. Иногда проводится конформная 3 D (30-60 Гр) лучевая терапия на опухоль у больных без цирроза и признаков опухолевой инвазии в нижнюю полую вену, портальную вену и ее ветви.

5. ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЦР

Лекарственное лечение проводится при наличии противопоказаний к локальным методам, диссеминации процесса за пределы печени.

ГЦР относится к опухолям, устойчивым к цитотоксической терапии, поэтому рекомендуется в первую очередь рассмотреть возможность лечения в рамках клинических исследований. Определение показаний и противопоказаний к химиотерапии ГЦР целесообразно отнести к компетенции мультидисциплинарных специализированных центров/отделов, имеющих опыт лечения больных ГЦР на различных этапах течения заболевания. При выраженном суб- и декомпенсированном циррозе (класс СР В или С) цитотоксическое лечение не проводится.

Цитотоксическая полихимиотерапия эффективна в ~20% случаев, что, однако, не увеличивает продолжительность жизни. Оптимальным вариантом лечения ГЦК является использование сорафениба; при небольшой непосредственной эффективности достоверно увеличивается продолжительность жизни. Начальная суточная доза сорафениба составляет 800 мг. При развитии специфической токсичности доза препарата временно снижается до 600/400 мг в день. Пока применение сорафениба ограничивается случаями распространенного процесса, не подлежащего оперативному лечению и интервенционным методикам при сохранной функции печени (класс цирроза СР А), в ряде случаев возможно применение и при циррозе СР В.

Системная химиотерапия не включена в стандарты лечения, но в ряде случаев может рассматриваться в качестве опции. При ограниченной доступности сорафениба, отсутствии противопоказаний к системной химиотерапии возможно лечение с использованием антрациклин-/платиносодержащих режимов в сочетании с фторпиримидинами (таблица 3). Цирроз печени ухудшает переносимость химиотерапии, является неблагоприятным фактором прогноза эффективности лечения.

Химиотерапия ГЦР больным хроническим вирусным гепатитом В или носителям вируса гепатита В проводится на фоне обязательного противовирусного лечения препаратами – аналогами нуклеотидов под наблюдением гастроэнтеролога-гепатолога. Противовирусное лечение проводится независимо от выраженности цитолитического синдрома и количества копий вируса на всем протяжении химиотерапии.

Гепатотропная терапия (препараты урсодезоксихолевой кислоты, адеметионина, фосфоглив) в ряде случаев улучшает переносимость химиотерапии, улучшает течение фонового заболевания печени и является компонентом симптоматического лечения.

Таблица 3. Режимы лекарственного лечения гепатоцеллюлярного рака.

	Препарат/Режим
Монохимиотерапия	Доксорубин 75 мг/м ² 1 раз в 3 недели
	Гемцитабин 1000 мг/м ² 1, 8 и 15 дни 28-дневного цикла
	Сорафениб 400 мг × 2 р/день длительно
Полихимиотерапия	Гемцитабин 1000 мг/м ² , 1 и 8 дни Цисплатин 25 мг/м ² , 1 и 8 дни Интервал 3 недели
	Гемцитабин 1000 мг/м ² , 1 и 15 дни Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в 1 и 15 дни Интервал 2 недели
	Капецитабин 1000 мг/м ² × 2 р/день внутрь, 1-14 день Оксалиплатин 120 мг/м ² , 1 день. Интервал 3 недели