

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ

Коллектив авторов: Бредер В. В., Базин И. С., Борисов В. И., Бяхов М. Ю., Косырев В. Ю.

DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-292-299

Ключевые слова: первичный рак печени, гепатоцеллюлярный рак, ГЦР, гепатит С, гепатит В, HCV, HBV, цирроз печени, АФП, инъекции этанола, ТАХЭ, сорафениб.

Наиболее распространенная злокачественная опухоль печени – это печеночно-клеточный рак: гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) или гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) – опухоль, исходящая из гепатоцита. Реже встречаются холангиокарциномы (ХК) или холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) – опухоли из эпителия внутривнутрипеченочных желчных протоков, смешанные гепатохолангиокарциномы, а также фиброламеллярная карцинома (ФЛК), которая формально пока классифицируется как вариант ГЦК. В большинстве случаев злокачественные опухоли печени выявляются на фоне хронического воспаления/цирроза. Выраженность нарушений функций печени влияет на возможности лечения опухоли.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, СКРИНИНГ

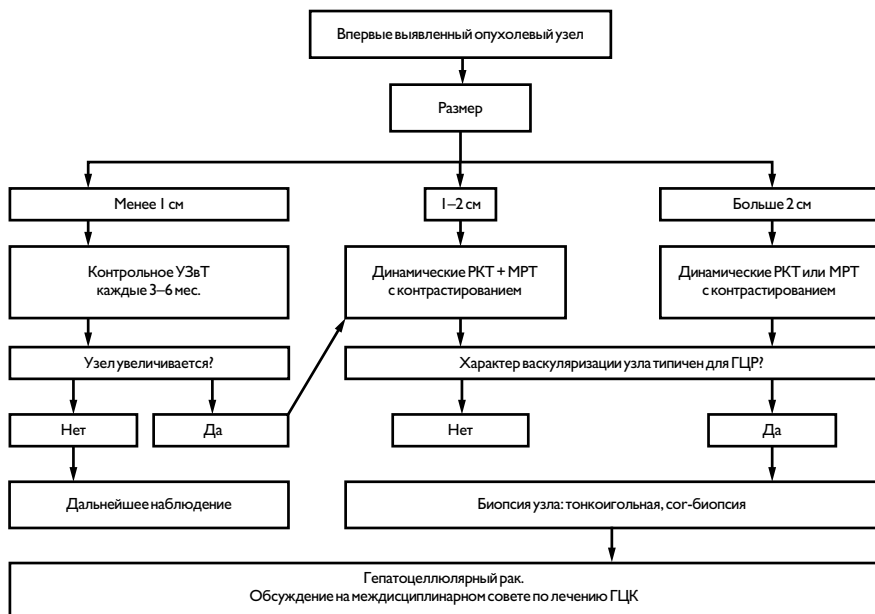
ГЦР развивается, как правило, на фоне цирроза печени любой этиологии (вирусные гепатиты С и В, алкогольный и первичный билиарный и криптогенный), неалкогольного стеатогепатита, аутоиммунного гепатита, вследствие экзогенных токсических повреждений печени (афлатоксины, винилхлорид), в том числе стероидными гормонами, а также при наследственных заболеваниях (дефицит α_1 -антитрипсина, тирозинемия и гемохроматоз) и нарушениях иммунной системы, повреждающие печень с исходом в хронический гепатит и цирроз. Менее 10% случаев ГЦР развивается в здоровой печени.

В группах риска развития рака печени – у больных с циррозом печени любой этиологии; носительством вируса гепатита В; семейным анамнезом ГЦР (для азиатов – мужчин старше 40 лет и женщин старше 50 лет) – целесообразна регулярная УЗвТ печени и одновременное определение АФП. Повышение уровня АФП (> 25 нг/мл) – показание к углубленному обследованию: УЗвТ и/или КТ/МРТ с контрастированием. При отсутствии опухолевых образований – повторное обследование

Цитирование: Бредер В.В., Базин И.С., Борисов В.И., Бяхов М.Ю., Косырев В.Ю. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4. Спецвыпуск 2. – С. 292–299

каждые 3 месяца (УЗвТ и/или КТ/МРТ, АФП). Алгоритм дальнейшего обследования зависит от размеров выявляемых масс в печени, наличия/отсутствия цирроза (рис. 1).

Рисунок 1. Диагностический алгоритм при подозрении на ГЦР.



ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ

Наиболее распространенный морфологический вариант ГЦР – аденокарцинома. Реже встречаются смешанная гепатохолангиокарцинома и фиброламеллярный рак печени. ГЦР характеризуется выраженной васкуляризацией. Особый вариант ГЦР – фиброламеллярный рак печени – не связан с циррозом печени.

Альфа-фетопроtein (АФП) – опухолево-специфический маркер ГЦР, но его уровень может также повышаться при гепатитах, других болезнях печени и иных опухолях. В случаях раннего (I стадия) ГЦР АФП повышается лишь у 10–20% больных. Высокий уровень АФП – неблагоприятный прогностический фактор.

Основной метод дифференциальной диагностики, оценки распространенности процесса, стадирования заболевания – **компьютерная и/или магниторезонансная томография** (с контрастным усилением). Диагноз печеночно-клеточного рака считается обоснованным без морфологической верификации, только если в цирротически измененной печени оба метода (динамическая контрастная КТ и МРТ) независимо выявляют типичную для ГЦР васкуляризацию в опухоли. МРТ

с гепатотропным контрастом используется для дифференциальной диагностики опухолевых образований печени на фоне цирроза.

Биопсия опухоли в печени необходима при нетипичной васкуляризации узла, расхождении в описании и трактовке контрастных КТ/МРТ динамических исследований, выявлении любого опухолевого образования в нецирротической печени. Биопсия локального образования в цирротической печени не нужна, если: 1) не планируется какого-либо противоопухолевого лечения в связи с декомпенсированным циррозом и/или другой тяжелой патологией; 2) планируется резекция/трансплантация печени; 3) при циррозе мультифазная КТ и МРТ с контрастированием (2 независимых исследования) описывают признаки, специфичные для ГЦР (неравномерное контрастирование, затем «вымывание»).

Для оценки выраженности цирроза печени используется **классификация Child-Pugh (CP)**. Каждый признак в зависимости от выраженности оценивается в баллах от 1 до 3 (табл. 1). Сумма баллов 5–6, 7–9 и 10–15 классифицируются как цирроз Child-Pugh (CP) класса А, В и С соответственно.

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

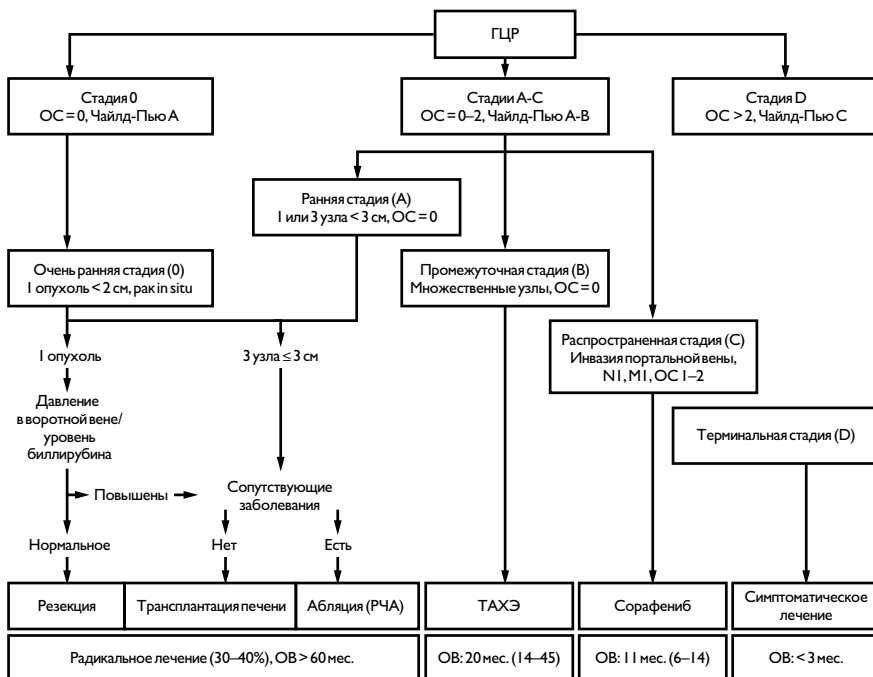
Характеристика	1 балл	2 балла	3 балла
Энцефалопатия (степень)	Нет	I–II степень (или компенсируется медикаментозно)	III–IV степень (или рефрактерная)
Асцит	Нет	«Незначительный»	«Умеренный»
Альбумин плазмы (г/дл)	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Протромбиновое время, увеличение, сек. (N=12–14 сек.) или значение МНО	+ 1–4 сек. < 1,7	+ 4–6 сек. 1,7–2,3	> + 6 сек. > 2,3
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 сопутствующем хроническом вирусном гепатите: консультация гепатолога, определение антител к HBsAg и HCV. При HBsAg+ необходимо определение HBeAg, HBeAb и количественное определение ДНК HBV. При подозрении на острый вирусный гепатит необходим анализ на HBeAb IgG.

Стадирование по TNM и AJCC 2010 года (uicc.org/resources/tnm) применяется для стадирования первично выявленного опухолевого поражения, имеет практическое значение для операбельных случаев заболевания.

Барселонская система стадирования (BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer) учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояния печени, объективное состояние больного и предполагаемую эффективность лечения (рис. 2). Пять стадий болезни: от стадии 0 – очень ранней и А – ранней до стадии D – терминальной. Стадия BCLC, равно как прогноз заболевания и тактика лечения, может меняться при прогрессировании заболевания.

Рисунок 2. BCLC. Барселонская система стадирования гепатоцеллюлярного рака.



ЛЕЧЕНИЕ

План лечения учитывает наличие и степень цирроза, распространенность опухолевого процесса, функциональные резервы печени, объективное состояние больного и прогноз основного и фонового заболевания печени. Наилучшие результаты получены при обсуждении результатов диагностики и определении плана лечения мультидисциплинарной группой по ГЦР на базе специализированных центров.

Оперативное лечение

Резекция или, при возможности, трансплантация печени – методы выбора лечения раннего ГЦР без сопутствующего цирроза печени. Резекция возможна и у больных с циррозом при сохранной функции печени, нормальном уровне билирубина и без портальной гипертензии. Размер опухоли и множественное внутриорганный поражение не являются абсолютным противопоказанием к резекции. Ортопическая **трансплантация печени** – метод выбора лечения раннего ГЦР (BCLC 0/A) в случаях, не подходящих для резекции: при выявлении нескольких внутрипеченочных узлов

или при декомпенсированном (Child-Pugh B/C) циррозе печени. Чаще используются так называемые Миланские критерии: размер единственной опухоли не более 5 см или наличие в печени до 3 очагов с диаметром наибольшего узла не более 3 см и отсутствием инвазии в сосуды. Пациенты, ожидающие трансплантации печени, могут получать противоопухолевое лечение (bridge-терапия, или терапия ожидания), в том числе абляцию, химиоэмболизацию, резекцию печени, сорафениб, что увеличивает вероятность выполнения трансплантации печени, способствует селекции и отбору менее агрессивных случаев ГЦР. При успешном лечении случаев местнораспространенного ГЦР, не подходящих исходно под критерии трансплантации, и «понижении» стадии (down-staging) до принятых критериев возможна трансплантация печени как метод радикального лечения. Адьювантная терапия ГЦР не показана.

Методы локальной деструкции опухоли (радиочастотная абляция – РЧА и другие методы абляции). Показания: неоперабельный ГЦР в сочетании с резекцией печени в период ожидания трансплантации; рецидивы после резекции печени и/или РЧА солитарных единичных опухолевых узлов до 3 см в диаметре. При прилежании опухолевого узла к «критичным» органам и структурам целесообразно использовать инъекции этанола. Метод не показан при множественном поражении, при больших размерах опухоли (> 3 см в диаметре), декомпенсированном циррозе (Child-Pugh C), внепеченочных проявлениях заболевания, наличии портального шунта, несмещаемом прилежании опухолевого узла к органам и крупным желчным протокам.

Стереотаксическая лучевая терапия ГЦР может рассматриваться как вариант аблативных технологий при единичных (не более 3) опухолевых узлах в печени.

Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) применяется в качестве первой линии паллиативного лечения больших ГЦР, при нерезектабельном/неоперабельном процессе без признаков инвазии/тромбоза магистральных печеночных сосудов и внепеченочных проявлений заболевания, в комбинации с другими методами локального и системного воздействия в период ожидания трансплантации печени. При декомпенсированном циррозе (CP C) ТАХЭ не проводится.

Лекарственное системное лечение применяется при локализованном раке как терапия ожидания в сочетании с различными методами локального воздействия, при внепеченочном метастазировании, прогрессировании процесса в печени после применения локальных методов лечения. Согласно BCLC, сюда относятся случаи заболевания не более стадии C: объективное состояние больного по шкале ECOG в пределах 0–2, цирроз Child-Pugh A/B.

ОСНОВНЫЕ УСЛОВИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ:

- морфологическая (цитологическая/гистологическая) верификации опухолевого процесса;
 - может не проводиться в исключительных случаях, если на фоне известного цирроза печени выявляется типичная для ГЦР рентгенологическая

картина гиперваскулярной (с вымыванием контраста в венозную фазу) опухоли печени по данным двух (динамическая КТ, МРТ) контрастных исследований;

- объективное состояние по шкале ECOG = 0–2;
- Child-Pugh A/B;
- показатели крови:
 - общий билирубин < 1,5 x ВГН мкмоль/л ;
 - АСТ/АЛТ < 5 лимитов верхней границы нормы (ВГН);
 - МНО < 1,7;
 - тромбоциты > $40 \times 10^9/\text{л}$ (только для терапии сорафенибом!);
 - нейтрофилы > $1,0 \times 10^9/\text{л}$;
 - креатинин < 1,5 ВГН;
 - альбумин > 28 г/л;
 - нет электролитных нарушений.

Сорафениб на сегодня остается единственным препаратом, достоверно увеличивающим продолжительность жизни больных распространенным ГЦР (нет предикторов эффективности). Начальная суточная доза препарата – 800 мг, в случае ГЦР при циррозе СР В и для ослабленных пациентов – 400 мг/день, при удовлетворительной переносимости возможна эскалация до 800 мг. При развитии выраженной (\geq II степени) специфической токсичности доза может быть снижена до 600/400/200 мг. При развитии токсичности III–IV степени необходим перерыв в приеме препарата и активная симптоматическая терапия. При уменьшении токсичности < II степени сорафениб возобновляется в редуцированной дозе и на фоне симптоматической терапии. При признаках токсичности лечения сорафенибом в дозе 200 мг через день – отмена терапии.

Терапия при прогрессировании ГЦР после трансплантации печени (на фоне иммуносупрессивной терапии) сопровождается более выраженной токсичностью: назначается сорафениб в начальной дозе – 400 мг/день, при удовлетворительной переносимости – эскалация до 600–800 мг/день.

Опухолевый тромбоз магистральных сосудов (чаще, воротной вены и/или ее внутripеченочных ветвей) не является противопоказанием к лечению сорафенибом.

Цитотоксическая химиотерапия ГЦР эффективна в ~20% случаев, не увеличивает продолжительности жизни; в ряде случаев может рассматриваться в качестве лечебной опции у больных ГЦР без цирроза. Применяются антрациклин-/платиносодержащие режимы в сочетании с фторпиримидинами, гемцитабином (табл. 2).

При хроническом гепатите В (или носительстве HBV) лекарственное и интервенционно-радиологическое лечение проводится одновременно с противовирусным лечением препаратами – аналогами нуклеотидов, независимо от выраженности цитолитического синдрома и количества копий вируса в плазме.

Хронический гепатит С (ХГС) чаще всего не влияет на возможности проведения системной противоопухолевой терапии. Специфическая противовирусная терапия интерфероновыми режимами не проводится. Влияние безинтерфероновых режимов лечения ХГС на течение ГЦР неизвестно. Неспецифическая терапия для профилактики лекарственного поражения печени – препараты урсодезоксихолевой кислоты (10–15 мг/кг/сут), S-адметионина (800 мг/сут). Назначение препаратов эссенциальных фосфолипидов неэффективно.

Таблица 2. Режимы лекарственного лечения гепатоцеллюлярного рака.

Монохимиотерапия	Сорафениб 400 мг 2 р/день длительно
Полихимиотерапия	<ul style="list-style-type: none"> • Гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни; Цисплатин 25–30 мг/м² в 1-й и 8-й дни, интервал – 3 недели. • Гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й и 15-й дни; Оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й и 15-й дни, интервал – 2 недели. • PIAF, цисплатин 20 мг/м² в/в в 1-й – 4-й дни; интерферон-α 5 млн/м² п/к в 1-й – 4-й дни; доксорубин 40 мг в/в в 1-й день; 5-фторурацил 400 мг в/в в 1-й – 4-й дни; интервал – 3 недели. • FOLFOX4, интервал – 2 недели. • XELOX, интервал – 3 недели.

Оценка эффективности противоопухолевого лечения ГЦР производится по критериям RECIST 1.1 и/или mRECIST (для опухолевого поражения печени при циррозе): выполняется КТ и/или МРТ (с контрастным усилением) каждые 2–3 месяца. Определение уровня АФП в динамике показано пациентам с исходно высоким показателем опухолевого маркера и самостоятельного клинического значения не имеет.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГЦР НА ФОНЕ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Необходимо подробное обследование, направленное на исключение или уточнение выраженности цирроза печени (классификация Child-Pugh) на всем протяжении лечения, в том числе выраженности проявлений портальной гипертензии (асцит, варикозное расширение вен пищевода и желудка, спленомегалия, тромбоцитопения, печеночная энцефалопатия), наличия других осложнений цирроза (асцит-перитонит, гепаторенальный синдром). Декомпенсация цирроза печени на фоне противоопухолевого лечения иногда расценивается как клиническое прогрессирование ГЦР: при отсутствии убедительных признаков прогрессии опухоли необходимо активное лечение осложнений цирроза.

Варикозное расширение вен пищевода/желудка II–III степени: первичная профилактика желудочно-пищеводного кровотечения неселективными β -адреноблокаторами. Лигирование варикозно расширенных вен проводится при неэффективности медикаментозного лечения, угрозе кровотечения и для вторичной профилактики рецидивного кровотечения.

При снижении уровня альбумина плазмы < 28 г/л на фоне противоопухолевого лечения (сорафениб) рекомендуется заместительная курсовая терапия раствором альбумина 20% (100–200 мл № 5–8) до целевого уровня 32–35 г/л. Цирротический асцит хорошо контролируется адекватной диуретической терапией (верошпирон до 400 мг/д, фуросемид) под контролем электролитов крови.