

## 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 ГЦР. 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).

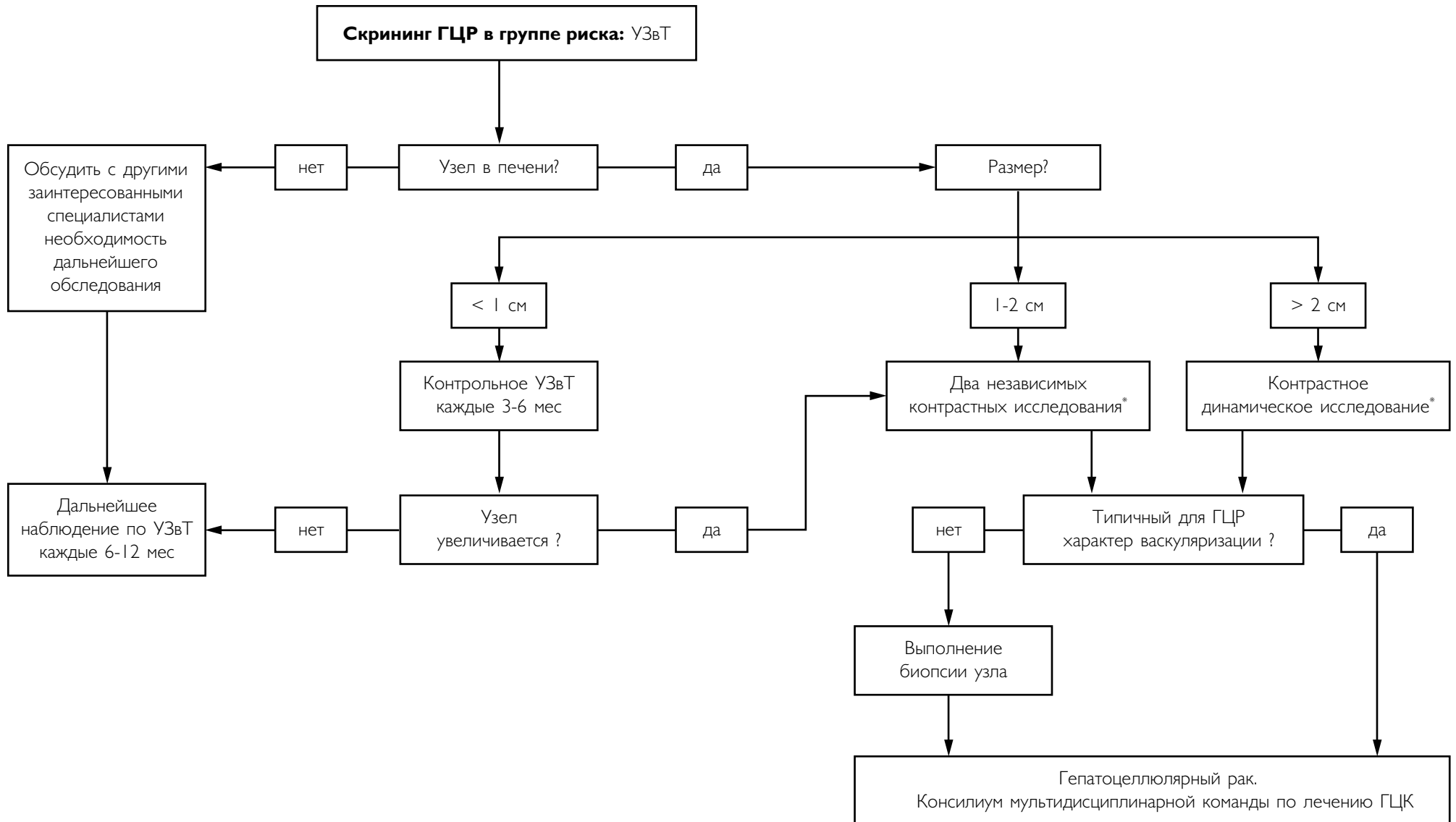


Рисунок 1

## 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  $\geq 2$ -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. расхождений 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 фоном заболевания 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 HBeAb 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**

Фактор	Баллы		
	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 состояние печени, объективное состояние 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 внутripеченочные 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 фиброламельлярной 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)

Ортопическая трансплантация печени—метод выбора лечения больных ранним ГЦР, не подходящим для резекции (множественное опухолевое поражение, цирроз или вы-

раженное 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 неоадьювантное 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 + трансартериальная химиоэмболизация. Пятилетняя выживаемость больных ГЦР на фоне цирроза класса СР А 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 доксорубин,

цисплатин, митомицин С) в смеси с жировой эмульсией (липиодол 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 СР А) 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 кровотоки 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 Т1 до Т4. 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**

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