

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК (ГЦР)

Цитирование: Бредер В. В., Базин И. С., Гладков О. А., Горбунова В. А., Долгушин Б. И., Косырев В. Ю. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей печени. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 253–260.

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-253-260

Ключевые слова: первичный рак печени, гепатоцеллюлярный рак, ГЦР, карцинома, гепатит С, гепатит В, HCV, HBS, цирроз печени, химиотерапия, трансплантация, противовирусная терапия.

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 внутрипеченочных желчных протоков, смешанные гепатохолангиокарциномы, а также фиброламеллярная карцинома (ФЛК), которая формально 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 И ФАКТОРЫ РИСКА

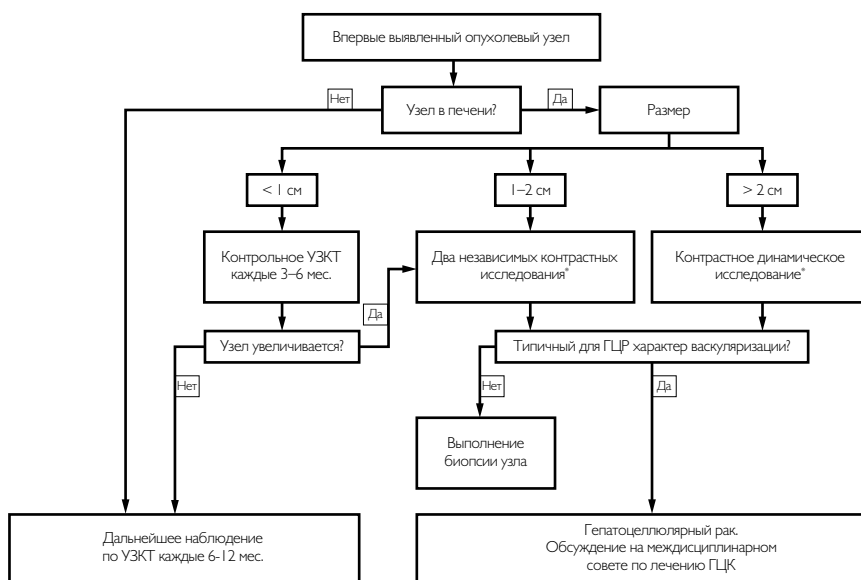
Цирроз печени на фоне вирусных гепатитов (чаще гепатит С – HCV), вирусные гепатиты (чаще гепатит В – HBS), алкогольный и первичный билиарный цирроз, неалкогольный стеатогепатит, аутоиммунный гепатит и криптогенный цирроз, экзогенные токсины (например, афлатоксины, винилхлорид), в том числе стероидные гормоны, а также наследственные заболевания (дефицит α_1 -антитрипсина, тирозинемия и гемохроматоз) и нарушения иммунной системы, повреждающие печень с исходом в хронический гепатит и цирроз. Менее 10% случаев ГЦР развивается в здоровой печени.

ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ

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

Рисунок 1. Диагностический алгоритм при подозрении на ГЦР.



Основной метод дифференциальной диагностики, оценки распространенности процесса, стадирования заболевания – компьютерная и/или магнитно-резонансная томография (с контрастным усилением). Ультразвуковая компьютерная томография (УЗКТ) применяется на этапе скрининга для чрескожной биопсии и интервенционных вмешательств и иногда – для мониторинга эффективности лечения. Чувствительность метода для обнаружения узлов малого размера невысока (рис. 1). Диагноз печеночно-клеточного рака считается обоснованным без морфологической верификации, если в цирротически измененной печени оба метода (динамическая контрастная КТ и МРТ) независимо выявляют типичную для ГЦР васкуляризацию в опухоли.

Биопсия опухоли в печени необходима при малом размере опухоли (< 2 см) и типичном для ГЦР кровотоке, нетипичной васкуляризации узла размером > 2 см, расхождениях в описании и трактовке контрастных динамических исследований в сочетании с нормальным или незначительно повышенным уровнем АФП, выявлении любого опухолевого образования в нецирротической печени. Биопсия локального образования в цирротической печени не нужна, если: (I) не планируется какого-либо лечения в связи с декомпенсированным циррозом и/или другой тяжелой патологией; (II) планируется резекция печени; (III) при циррозе мультифазная КТ и МРТ описывают признаки, специфичные для ГЦК (неравномерное контрастирование, затем «вымывание»).

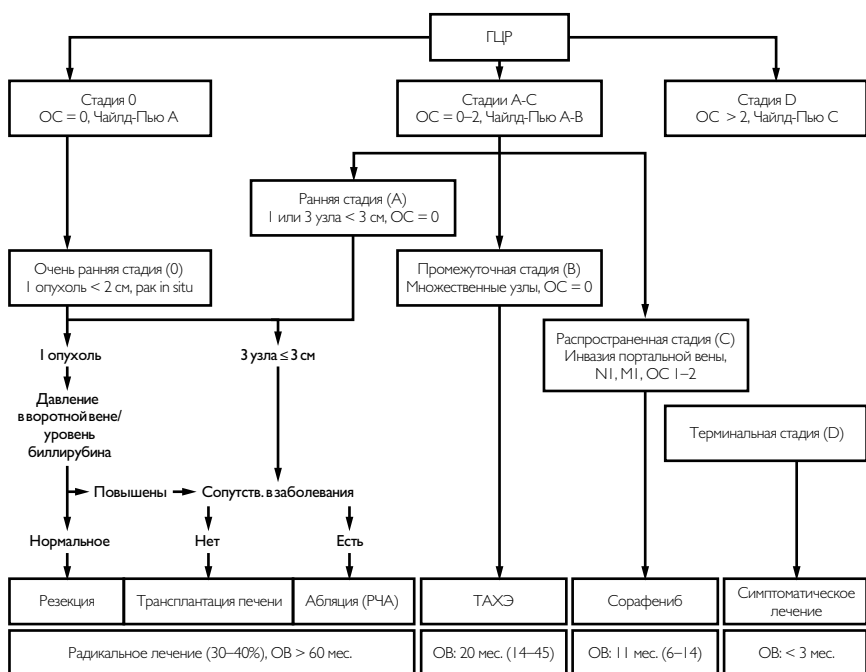
Для оценки выраженности цирроза печени используется классификация Child-Pugh (CP). Каждый признак в зависимости от выраженности оценивается в баллах от 1 до 3 (табл. 1). Сумма баллов 5-6, 7-9 и 10-15 классифицируются как цирроз Child-Pugh (CP) класса А, В и С соответственно.

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

Характеристика	1 балл	2 балла	3 балла
Энцефалопатия (степень)	Нет	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.)	+ 1–4 сек	+ 4–6 сек.	> + 6 сек.
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 HBcAb IgG.

Барселонская система стадирования (BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer) учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояния печени, объективное состояния 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 и тактика лечения, может меняться при прогрессировании заболевания.

Рисунок 2. Классификация ГЦР-BCLC: рекомендации EASL-EORTS (J. Hepatol. 2012;56:908–43)


ЛЕЧЕНИЕ

План лечения должен учитывать наличие и степень цирроза, распространенность опухолевого процесса, функциональные резервы печени, объективное состояние больного и прогноз основного и фонового заболевания печени.

Оперативное лечение

Резекция или 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 не является абсолютным противопоказанием к операции. Множественное внутриорганный поражение не является абсолютным противопоказанием к резекции. Ортотопическая трансплантация печени – метод выбора лечения раннего ГЦР в случаях, не подходящих для резекции (множественное опухолевое поражение, цирроз или выраженное нарушение функции печени). Чаще используются «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 как неoadьювантное, так и иное противоопухолевое лечение, в том числе абляцию, химиоэмболизацию, резекцию печени, сорафениб: это увеличивает вероятность выполнения трансплантации печени, способствует селекции агрессивных случаев ГЦР. Адьювантная терапия не показана.

Методы локальной деструкции опухоли (РЧА и другие методы абляции). Показания: неоперабельный ГЦР, рецидивы после резекции печени либо РЧА солитарных или единичных опухолевых узлов до 3 см в диаметре. Если опухоль прилежит к критичным органам и структурам, целесообразно использовать инъекции этанола. Метод не оправдан при множественном поражении (более 4 опухолевых узлов), больших размерах опухоли (> 3 см в диаметре), декомпенсированном циррозе (Child-Pugh C), внепеченочных проявлениях заболевания, наличии портального шунта, несмещаемом прилегании опухолевого узла к органам и крупным желчным протокам.

Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) применяется в первой линии паллиативного лечения больных ГЦР при нерезектабельном/неоперабельном процессе без признаков инвазии/тромбоза магистральных печеночных сосудов и внепеченочных проявлений заболевания. При выраженном циррозе (CP C) ТАХЭ не проводится.

Дистанционная лучевая терапия ГЦР: возможна стереотаксическая или конформная 3D (30-60 Гр) лучевая терапия.

Лекарственное лечение

Показания: внепеченочное метастазирование, прогрессирование процесса в печени после применения локальных методов лечения, противопоказания к локальным методам лечения. Согласно классификации BCLC, сюда относятся случаи заболевания не хуже стадии C: объективное состояние больного по шкале ECOG в пределах 0-1, цирроз класса A (Child-Pugh).

Основные условия для проведения химиотерапии:

- морфологическая (цитологическая/гистологическая) верификации опухолевого процесса; не требуется, если на фоне цирроза печени выявляется типичная для ГЦР рентгенологическая картина гиперваскулярной (с вымыванием контраста в венозную фазу) опухоли печени по данным 2 контрастных исследований;
- невозможность проведения локорегионарного лечения/противопоказания к нему;
- объективное состояние по шкале ECOG = 0-2;
- контролируемые проявления портальной гипертензии;
- показатели крови:

- общий билирубин < 51 мкмоль/л;
- АСТ/АЛТ < 5 лимитов верхней границы нормы (ВГН);
- МНО $< 1,5$;
- тромбоциты $> 40 \times 10^9$ /л (только для терапии сорафенибом!);
- нейтрофилы $> 1,0 \times 10^9$ /л;
- креатинин $< 1,5$ лимитов ВГН;
- альбумин > 28 г/л;
- нет электролитных нарушений.

Сорафениб достоверно увеличивает 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 – эскалация до 800 мг. При развитии выраженной (≥ 2 степени) специфической токсичности суточная доза может быть снижена до 600/400/200 мг, возможен временный перерыв. При развитии токсичности 3-4 степени необходимы перерыв в приеме препарата на 1 неделю и активная симптоматическая терапия. При уменьшении токсичности < 2 степени сорафениб возобновляется в редуцированной дозе и на фоне симптоматической терапии. Непереносимая токсичность лечения сорафенибом в дозе 200 мг через день – отмена терапии.

Терапия прогрессирующего ГЦР после трансплантации печени (на фоне иммуносупрессивной терапии): сорафениб в начальной дозе – 400 мг/день, при удовлетворительной переносимости – эскалация до 800 мг/день.

Цитотоксическая полихимиотерапия эффективна в ~20% случаев, но не увеличивает продолжительности жизни; в ряде случаев может рассматриваться в качестве лечебной опции. При ограниченной доступности сорафениба и в отсутствии противопоказаний возможна химиотерапия антрациклин-/платиносодержащими режимами в сочетании с фторпиримидинами, гемцитабином (табл. 2). Больные циррозом печени плохо переносят химиотерапию, что резко снижает возможности проведения активного лечения.

Гепатохолангиокарцинома (без цирроза): режимы цитотоксической терапии, сорафениб – при прогрессировании процесса.

При хроническом гепатите В или носительстве вируса гепатита В лечение проводится одновременно с противовирусным лечением препаратами – аналогами нуклеотидов (например, энтекавир 0,5 или 1 мг/сут). Противовирусное лечение проводится независимо от выраженности цитолитического синдрома и количества копий вируса в плазме все время химиотерапии.

Хронический гепатит С чаще всего не влияет на возможности проведения системной противоопухолевой терапии. Специфическая противовирусная терапия интерфероновыми режимами не проводится. 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 x 2 р/день длительно
	Доксорубин 75 мг/м ² 1 раз в 3 недели
	Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 28 дней
Полихимиотерапия	Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1-й и 8-й дни
	Цисплатин 25 мг/м ² в 1-й и 8-й дни, интервал – 3 недели
	• PIAF, интервал – 3 недели:
	– цисплатин 20 мг/м ² в/в 1-й – 4-й дни;
	– интерферон-α 5 млн/м ² п/к в 1-й – 40-й дни;
	– доксорубин 40 мг в/в в 1-й день;
– 5-фторурацил 400 мг в/в в 1-й – 4-й дни	
Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1-й и 15-й дни	
Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й и 15-й дни, интервал – 2 недели	
• FOLFOX4, интервал – 2 недели:	
– 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно в 1-й и 2-й дни;	
– 5-фторурацил 600 мг/м ² в/в инфузия, 22 часа, в 1-й и 2-й дни;	
– лейковорин 200 мг/м ² в/в, 2 часа, в 1-й и 2-й дни;	
– оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й день	
Капецитабин 1000 мг/м ² x 2 р/день внутрь в 1-й – 14-й дни	
Оксалиплатин 120 мг/м ² в 1-й день, интервал – 3 недели	

Оценка эффективности противоопухолевого лечения 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.

Цирроз печени и лекарственная противоопухолевая терапия ГЦР

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). 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 < 30 г/л на фоне противоопухолевого лечения рекомендуется заместительная курсовая терапия раствором альбумина 20% (100-200 мл № 5-8). Цирротический асцит хорошо контролируется адекватной диуретической терапией (верошпирон до 400 мг/д, фуросемид) под контролем электролитов крови.

СКРИНИНГ В ГРУППАХ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЦР

К факторам риска относят: цирроз печени любой этиологии; носительство вируса гепатита В; семейный анамнез ГЦР (для азиатов – мужчин старше 40 лет и женщин старше 50 лет). Целесообразно определение АФП одновременно с УЗвТ печени. Повышение уровня АФП (> 25 нг/мл) – показание к углубленному обследованию: УЗвТ и/или КТ/МРТ с контрастированием. При отсутствии опухолевых образований – повторное обследование каждые 3 мес (УЗвТ и/или КТ/МРТ, АФП). Алгоритм дальнейшего обследования зависит от размеров выявляемых масс в печени, наличия/отсутствия цирроза. При обнаружении малых узлов (< 1 см) проводится наблюдение и повторная УЗвТ с периодичностью в 3-6 мес.; если в цирротической печени выявляются узлы 1-2 см – дообследование с использованием двух динамических контрастных методов визуализации (КТ и МРТ по 3-фазному протоколу).