

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ РАКОМ ПЕЧЕНИ

## ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК (ГЦР)

### **ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ**

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 гепатохолангио-карциномы, а также фиброламеллярная карцинома (ФЛК), которая формально классифицируется как вариант ГЦК.

В большинстве случаев злокачественные опухоли печени выявляются у больных, длительно страдающих другими заболеваниями, вовлекающими в патологический процесс печеночную паренхиму с развитием хронического воспаления. Степень нарушений функций печени определяет возможности лечения опухоли.

### **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ГЦР**

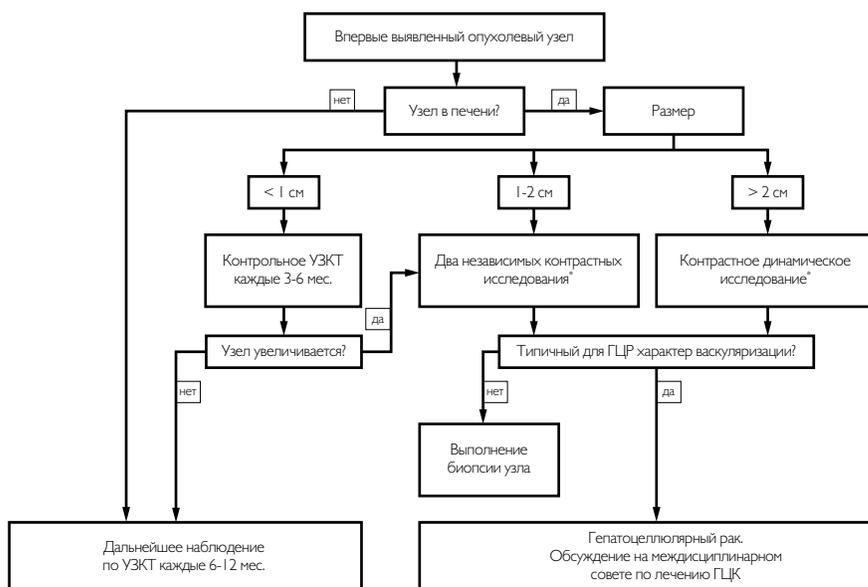
ГЦР занимает 6 место в структуре онкологической заболеваемости в мире и 3 место среди причин онкологической смертности. Ежегодно в мире до 1 млн человек умирает от печеночно-клеточного рака. Среди пациентов с впервые выявленным диагнозом ГЦК мужчины встречаются чаще (в 4-9 раз) женщин, преобладает средний возраст 40-50 лет.

К основным факторам риска относят 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. Другими факторами риска являются экзогенные токсины (напр., афлатоксины, винилхлорид), в том числе стероидные гормоны, а также наследственные заболевания (дефицит  $\alpha_1$  – антитрипсина, тирозинемия и гемохроматоз) и нарушения иммунной системы, повреждающие печень с исходом в хронический гепатит и цирроз. Менее 10% случаев ГЦР развивается в нормальной, здоровой печени.

**Дифференциальный диагноз** следует проводить с формирующимися на фоне цирроза регенераторными узлами, аденомой, фиброзной нодулярной гиперплазией, холангиокарциномой и другими опухолями печени, метастазами других опухолей (чаще из желудочно-кишечного тракта).

**Альфа-фетопротеин (АФП)** считается опухолево-специфическим маркером ГЦР, но его уровень может повышаться при гепатитах, других болезнях печени и иных опухолях. Даже в случаях раннего ГЦР АФП повышается лишь у 10-20% больных. Оптимальный баланс между специфичностью и чувствительностью соблюдается при пороговом уровне АФП=20 нг/мл, однако при этом чувствительность теста составляет лишь 60%. Уровень АФП быстро увеличивается при инвазии сосудов в растущую опухоль.

**Рисунок 1. Диагностический алгоритм при подозрении на ГЦР**



**Ультразвуковая компьютерная томография (УЗКТ)** применяется на этапе скрининга для чрескожной биопсии и интервенционных вмешательств и иногда – мониторинга эффективности лечения. Чувствительность метода невысока для обнаружения узлов малого размера (рис. 1).

Для дифференциальной диагностики, оценки распространенности процесса, стадирования заболевания выполняется **компьютерная и/или магнитно-резонансная томография**. Методы объективной визуализации (мультифазная контрастная КТ, динамическая контрастная МРТ или УЗКТ с контрастным усилением) позволяют оценить сосудистый профиль объемного образования, выявить признаки типичной для ГЦР картины васкуляризации: усиление в артериальную фазу и «вымывание» в портальную фазу.

**Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)** не рекомендуется для рутинной диагностики и стадирования ГЦК.

**Биопсия** опухолей печени в руках опытного хирурга безопасна: частота осложнений (чаще кровотечение) не превышает 1-2%. Пункционная биопсия с получением столбика ткани (кор-биопсия) предпочтительнее аспирационной тонкоигольной биопсии. 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. Отрицательный результат биопсии не снимает диагноза злокачественной опухоли печени и предполагает дальнейшее наблюдение: риск прогрессирования опухоли (в среднем в течение 17 мес.) по биопсийному каналу составляет 0-11%. 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 (неравномерное контрастирование, затем «вымывание»), специфичные для ГЦК.

В перспективе будет очень востребована морфологическая диагностика с молекулярно-генетическими исследованиями и таргетной терапией ГЦР. Уже выделяются различные подклассы печеночноклеточного рака (Wnt-специфичный, пролиферативный и воспалительный) (Villanueva, 2007).

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

**Таблица 1. Бальная 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» (медикаментозно контролируемый)	«умеренный» (плохо контролируемый)
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
МНО	<1,7	1,7-2,2	<2,2
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)

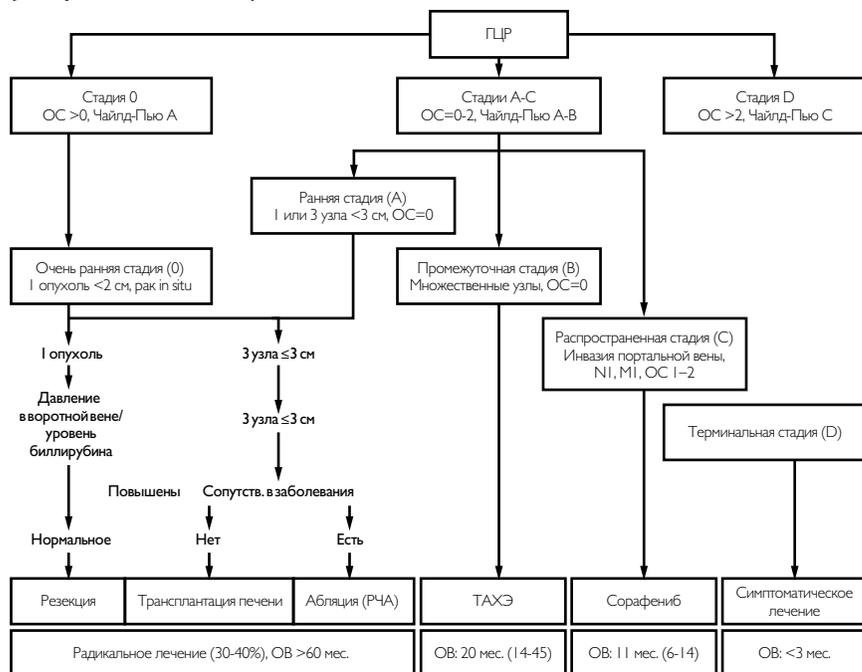
**Классификация Child-Pugh (CP)** всегда используется для оценки выраженности цирроза печени. В ней учитываются билирубин, альбумин, протромбиновое время

(или МНО), 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.

**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 (рис. 2). 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, меняются при прогрессировании заболевания.

**Рисунок 2. Классификация ГЦР-BCLC: рекомендации EASL-EORTC (J. Hepatol. 2012: 908-43).**



## ЛЕЧЕНИЕ ГЦР

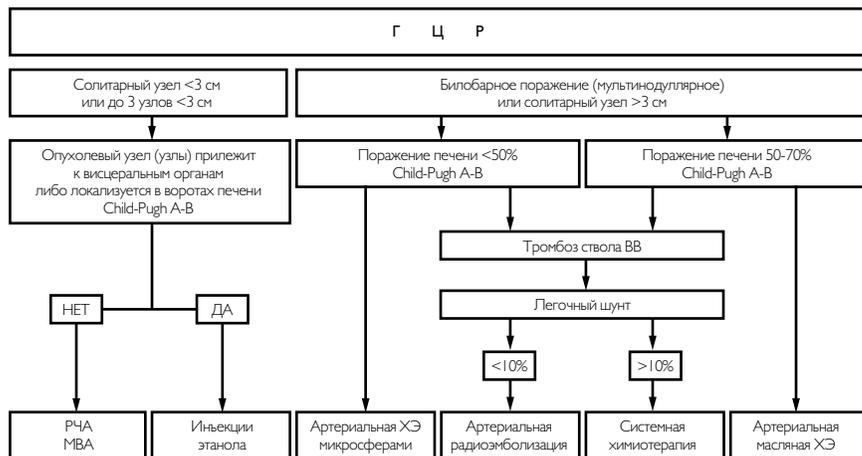
Наилучшие результаты при лечении ГЦР получены в специализированных центрах, имеющих все возможности для диагностики и лечения, где индивидуальный план лечения разрабатывается при участии мультидисциплинарной команды специалистов, включающей рентгенолога-диагноста, хирурга-онколога, трансплантолога, радиолога-интервенциониста, химиотерапевта, гепатолога. План лечения должен учитывать: наличие и степень цирроза, распространенность опухолевого процесса, функциональные резервы печени, объективное состояние больного. Основные варианты лечения: операция (резекция и трансплантация печени), использование методов локо-регионального воздействия – абляции (радиочастотная (РЧА) и микроволновая (МВА), инъекции этанола (ИЭ)); трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) и лекарственная терапия.

**Оперативное лечение.** Резекция или трансплантация печени – методы выбора лечения раннего ГЦР. Резекция возможна 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 операции. Резекция печени редко оправдана при многоузловом ГЦР – мультифокальный рост часто предполагает другие микроскопические внутрипеченочные метастазы. Пациентам с операбельной фиброламеллярной карциномой (ФЛК) может быть предложена резекция или трансплантация печени.

Ведущие факторы риска послеоперационного рецидива – низкая дифференцировка опухоли, сателлитные очаги и инвазия опухоли в сосуды. Пока не существует адьювантной терапии с доказанным эффектом снижения риска рецидива.

Ортопическая **трансплантация печени** – метод выбора лечения раннего ГЦР в случаях, не подходящих для резекции (множественное опухолевое поражение, цирроз или выраженное нарушение функции печени). Для отбора кандидатов на трансплантацию печени при ГЦР чаще используются «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 их соблюдении 5-летняя выживаемость пациентов достигает 70%, частота рецидивирования опухоли – <15%. 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.

**Методы локальной деструкции опухоли.** При наличии солитарных либо единичных опухолевых узлов ГЦР до 3 см в диаметре у больных, не подлежащих оперативному лечению, рекомендуется выполнять локальную деструкцию посредством радиочастотной абляции (РЧА). В том случае, если опухоль прилежит к критическим органам и структурам, целесообразно использовать инъекции этанола (рис. 3).

**Рисунок 3. Алгоритм применения локо-регионарных методов лечения ГЦР**


**Радиочастотная абляция (абляция) (РЧА)** – наиболее широко используемый метод термической деструкции, предпочтительный вариант лечения пациентов, страдающих ГЦР в ранней стадии, когда нельзя выполнить трансплантацию либо резекцию. (*микроволновая абляция* – метод термодеструкции, подобный РЧА, но использующий более высокую частоту энергии).

Показания к локальной термодеструкции: неоперабельный ГЦР, рецидивы после резекции печени либо РЧА. Метод не оправдан при множественном поражении (более 4 опухолевых узлов), больших размерах (>3 см в диаметре), декомпенсированном циррозе (Child-Pugh C), внепеченочных проявлениях заболевания, несмещаемом прилежании опухолевого узла к органам и крупным желчным протокам.

**Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ)** – основной метод локо-регионального лечения ГЦР. Через ангиографический катетер, установленный в артерии, питающей опухоль, вводится цитостатик (доксорубин, митомицин С, др.) в смеси с жировой эмульсией (липиодол или этиодол) или микросферами, либо микросферы, «загруженные» цитостатиком. 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** 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. Очевидные перспективы имеет стереотаксическая лучевая терапия, позволяющая минимизировать лучевое влияние на интактную паренхиму печени.

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЦР

Целью лекарственного лечения больного ГЦР является увеличение продолжительности жизни. Внепеченочное метастазирование, прогрессирующее в печени после применения локальных методов лечения – показание к лекарственной терапии. Лекарственная терапия ГЦР целесообразна при наличии противопоказаний к локальным методам лечения. Согласно Барселонской (BCLC) классификации это случаи заболевания не хуже стадии BCLC C: объективное состояние больного по шкале ECOG в пределах 0-2, цирроз класса CP A. ГЦР – опухоль, устойчивая к цитотоксической терапии, поэтому рекомендуется в первую очередь рассмотреть возможность лечения в рамках клинических исследований. Определение показаний и противопоказаний к химиотерапии ГЦР лучше отнести к компетенции мультидисциплинарных специализированных центров/отделов, имеющих опыт лечения ГЦР.

Прогноз жизни больного ГЦР часто определяется не только опухолевым процессом, но и течением цирроза печени. Наиболее важными критериями отбора больных ГЦР для проведения химиотерапии являются:

- 1) наличие морфологической (цитологическая/гистологическая) верификации опухолевого процесса; для дифференциального диагноза с другой опухолевой патологией часто необходимо уточняющее иммуногистохимическое исследование;
  - а) не требуется, если на фоне цирроза печени выявляется типичная для ГЦР рентгенологическая картина гиперваскулярной (с вымыванием контраста в венозную фазу) опухоли печени по данным двух независимых (и КТ, и МРТ) контрастных исследований;
- 2) невозможность/противопоказания к проведению локо-регионального лечения;
- 3) объективное состояние по шкале ECOG=0-2;
- 4) ожидаемая продолжительность жизни более 12 недель;
- 5) контролируемые сопутствующие заболевания (состояния);
  - а) цирроз печени CP A-B (5-7 баллов);
  - б) артериальная гипертония, не выше 140/90 мм рт. ст.
- 6) показатели крови:
  - i. общий билирубин <51 мкмоль/л;
  - ii. АСТ/АЛТ < 5 лимитов верхней границы нормы (ВГН);
  - iii. МНО < 1,7; или протромбиновое время <18 сек;
  - iv. тромбоциты >40 × 10<sup>9</sup>/л (только для терапии сорафенибом!);

- v. нейтрофилы  $>1,0 \times 10^9/\text{л}$ ;
- vi. креатинин  $<1,5$  лимитов ВГН;
- vii. альбумин  $>28$  г/л;
- viii. нет электролитных нарушений.

Сорафениб – на сегодня единственный препарат, достоверно увеличивающий продолжительность жизни больных распространенным ГЦР. Пока не выделено каких-либо предикторов эффективности лечения сорафенибом (в ряде случаев возможно применение и при циррозе СР В). Начальная суточная доза сорафениба составляет 800 мг. При развитии выраженной ( $\geq 2$  степени) специфической токсичности суточная доза может быть снижена до 600/400/200 мг, возможен временный перерыв в приеме препарата с последующей редукцией дозы.

Цитотоксическая полихимиотерапия ГЦР позволяет получить объективный эффект в  $\sim 20\%$  случаев, но не увеличивает продолжительности жизни. При ограниченной доступности сорафениба и в отсутствие противопоказаний возможна химиотерапия антрациклин-/платиносодержащими режимами в сочетании с фторпиримидинами. (табл. 3). Больные циррозом печени плохо переносят химиотерапию, что резко снижает возможности проведения активного лечения. Цирроз СР В/С – противопоказание к цитотоксической химиотерапии.

Лекарственное лечение ГЦР при хроническом гепатите В или носительстве вируса гепатита В 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: нет убедительных данных, свидетельствующих об активации вирусного гепатита С на фоне иммуносупрессии. Однако, химиотерапия таких пациентов чаще осложняется гепатотоксичностью и лекарственным гепатитом. Больные ГЦР на фоне хронического гепатита С не нуждаются в специфическом противовирусном лечении. 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 3. Режимы лекарственного лечения гепатоцеллюлярного рака.**

	<b>Препарат/Режим</b>
Монохимиотерапия	сорафениб 400 мг x 2 р/день длительно
	доксорубин 75 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 недели
	гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 28 дней
Полихимиотерапия	гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> , 1-й и 8-й дни цисплатин 25 мг/м <sup>2</sup> , 1-й и 8-й дни, интервал 3 недели PIAF, интервал 3 недели: <ul style="list-style-type: none"> <li>• цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й–4-й день;</li> <li>• интерферон-α 5 млн/м<sup>2</sup> п/к в 1-й–40-й день;</li> <li>• доксорубин 40 мг в/в в 1-й день;</li> <li>• 5-фторурацил 400 мг в/в в 1-й–4-й день</li> </ul>
	гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> , 1-й и 15-й день оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 1-й и 15-й день, интервал 2 недели FOLFOX4, интервал 2 недели: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно в 1-й и 2-й день;</li> <li>• 5-фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия 22 часа в 1-й и 2-й день;</li> <li>• лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup> в/в 2 часа в 1-й и 2-й день;</li> <li>• оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день</li> </ul>
	капецитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> x 2 р/день внутрь, 1-й–14-й день оксалиплатин 120 мг/м <sup>2</sup> , 1 день, интервал 3 недели

Определение уровня АФП в динамике показано пациентам с исходно высоким показателем опухолевого маркера, самостоятельного клинического значения оно не имеет.

При противопоказаниях к лекарственному лечению проводится симптоматическая терапия, направленная на коррекцию симптомов опухолевого процесса и осложнений цирроза печени.

## СКРИНИНГ В ГРУППАХ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЦР

### Группы риска:

- а) цирроз печени:** в исходе вирусного гепатита В и/или С, алкоголизма, наследственного гемохроматоза, алкогольного и неалкогольного стеатогепатита, первичного билиарного цирроза, дефицита альфа-1 антитрипсина и других возможных причин цирроза;
- б) без цирроза печени:** носители вируса гепатита В; к дополнительным факторам риска можно отнести семейный анамнез ГЦР, а к дополнительной группе риска – азиатов-мужчин старше 40 лет и женщин старше 50 лет.



Уровень АФП плазмы больше не рассматривается как метод скрининга ГЦР. Целесообразно определение АФП одновременно с УЗвТ печени. УЗвТ – начальный этап диагностики, когда может быть заподозрен ранний рак 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, наличие/отсутствие 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, назначают дообследование: два динамических контрастных метода визуализации (КТ, и МРТ по 3-фазному протоколу, включая позднюю артериальную и портальную венозную фазы для определения характеристик перфузии, наличия и числа очагов, сосудистой анатомии и внепеченочных проявлений).