

# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ

Гепатоцеллюлярный рак печени (ГЦР) является пятой по частоте встречаемости злокачественной опухолью в мире. До недавнего времени не существовало препаратов, которые были бы официально рекомендованы для лечения ГЦР. Результаты большого клинического исследования и регистрация сорафениба (Нексавар) в Европе и США для лечения ГЦР, изменение стандартов лечения ГЦР признаны ASCO одними из основных достижений. 18 ноября 2008 года в рамках XII Российского онкологического конгресса «Байер Шеринг Фарма» провела сателлитный симпозиум, посвященный современным подходам к диагностике и лечению ГЦР и первому и единственному системному препарату – Нексавару, значительно повышающему общую выживаемость при этом тяжелом заболевании.



## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Эпидемиология гепатоцеллюлярного рака (ГЦР): наибольшая частота ГЦР – это страны Юго-Восточной Азии, центральная Африка, средняя – европейские страны и Россия в том числе, низкая – Канада и Северная Америка.

Распространение ГЦР на территории нашей страны также разнится. Если на Дальнем Востоке цифры могут достигать до 10 случаев на 100 тыс. населения, то в центральном регионе – около 4-5 случаев на 100 тыс. населения.

Неравномерность распространенности ГЦР объясняется различием основной причины ГЦР и распространенности этой основной причины. В Европе, Японии и США основными причинами ГЦР являют-

ся вирус гепатита С, алкоголь и вирус гепатита В. В Африке и странах Юго-Восточной Азии значительно преобладают инфицированные вирусом гепатита В по сравнению с вирусом гепатита С. И чем моложе возраст пика заболеваемости вирусным гепатитом, тем раньше регистрируется и пик заболеваемости ГЦР. Мы также можем ожидать, что в ближайшем будущем частота ГЦР будет повышаться, т.к. как раз начавшаяся в начале 90-х гг. прошлого века эпидемия вирусного гепатита в нашей стране спустя 15-25 лет будет давать свои плоды в развитии цирроза печени и ГЦР.

В развитых странах также играют роль в этиологии ГЦР алкоголь, афлотоксины и метаболические



**М.И. Секачева**, к.м.н., Москва

# И ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ

болезни, такие, как диабет и ожирение. Длительное использование андрогенов также повышает риск развития ГЦР. Кроме того, все факторы риска могут иметь синергический эффект и увеличивать частоту ГЦР при их суммации.

Основным фактором ГЦР является цирроз печени, около 70-80% случаев ГЦР фиксируется в последние годы на фоне этого заболевания.

Рак печени обычно развивается у пациентов в возрасте от 35 до 65 лет. Если пациенты инфицируются вирусными гепатитами в молодом возрасте, что часто бывает в странах Юго-Восточной Азии, где велика вероятность инфицирования и в детском возрасте, и во время родов, то и соответственно пик заболеваемости ГЦР приходится на более ранний возраст.

Цирроз печени является результатом хронической болезни печени, проходит в своем развитии через стадии воспаления и фиброза, причем для цирроза печени необходимо постоянное воздействие повреждающих факторов – присутствие вируса или постоянный прием алкоголя и т.д.

мышц и т.д., но для оценки тяжести цирроза имеют значение два симптома – печеночная энцефалопатия и наличие асцита.

Самой известной и наиболее широко употребляемой системой определения степени тяжести цирроза является система критериев Чайлда–Пью. Кроме двух клинических параметров в нее входят 3 лабораторных – общий билирубин, альбумин и МНО, или протромбиновый индекс, отражающий свертывание крови. Каждому из этих параметров, в зависимости от наличия изменений, присваивается балл, баллы суммируются, и по сумме баллов выставляется степень тяжести цирроза печени.

Одним из самых грозных осложнений декомпенсированного цирроза печени является кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, что и является причиной 30% смертей при циррозе. Кровотечения случаются хотя бы однажды примерно у половины больных, 30% умирают при первом же кровотечении. У пациентов с компенсированным циррозом печени наиболее частым осложнением стал

рост путями, о которых мы еще услышим в докладах о применении сорафениба (Нексавар) и его воздействии.

Тема, которая очень близка российским гепатологам, – это алкогольный цирроз печени. Если в изолированном варианте воздействие алкоголя как фактор риска ГЦР ниже, чем вирусов гепатита В и уж тем более вируса гепатита С, то в сочетании вируса гепатита С и алкоголя вероятность развития ГЦР резко повышается.

В патогенезе ГЦР – воспаление, оксидантный стресс, изменения микроокружения, возможное воздействие мутагенных изменений сигнальных путей, пролиферация, потеря контроля роста. Все это приводит в конечном итоге к генетическим нарушениям и к развитию ГЦР.

Обсуждая факторы риска ГЦР, мы должны сразу же строить программу скрининга и наблюдения за этими больными. Пациенты из группы высокого риска, куда входят все больные циррозом печени, должны находиться под наблюдением. Наблюдение заключается в про-


## РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ

Причины собственно цирроза печени различны: и аутоиммунный гепатит, и билиарный цирроз печени, и так называемый кардиологический, кардиальный цирроз печени на фоне правожелудочковой сердечной недостаточности, 10% так и не удается классифицировать – они становятся идиопатическими причинами, но в отношении ГЦР нас в первую очередь интересует вирусный, токсический, генетический и метаболический циррозы печени. Клиническая картина цирроза всем хорошо известна. Иногда этот диагноз ставится, что называется, от двери, как некоторые эпидемиологические патологии, по типичным сосудистым звездочкам, увеличению размеров живота, истощению

именно ГЦР. Все остальные осложнения, даже кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, значительно уступают по частоте.

Почему же ГЦР развивается именно у пациентов с циррозом печени? Происходит повреждение клеток токсинами, воспалениями, вирусами, что приводит к мутациям. Постоянно на фоне поврежденной ткани печени пролиферирует, что и повышает вероятность появления мутаций. Сами по себе вирусы могут оказывать мутагенный эффект. Вирус гепатита В может встраиваться в геном клетки хозяина и вследствие этой интеграции влиять на гены опухолевых супрессоров и взаимодействовать с мутагенными, стимулирующими

ведении УЗИ печени и выявлении очаговых изменений. Пока скрининговая программа не работает в реальной жизни, сложно оценить ее эффективность.

Итак, рост частоты вирусных гепатитов влечет за собой и рост частоты ГЦР. Основной фактор риска ГЦР – это цирроз печени. Пациенты с ГЦР требуют комплексного, мультидисциплинарного подхода, включающего наблюдение гепатолога, гастроэнтеролога, с учетом фоновой патологии печени. Возможные пути профилактики и ранней диагностики – вакцинация, своевременное проведение противовирусной терапии до развития цирроза печени и скрининговые исследования в группах риска. 



# ОНКОХИРУРГИЧЕСКИЙ ВЗГЛЯД НА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК



**О.Г. Скипенко**, профессор, Москва

Основные методы лечения ГЦР представлены хирургическими технологиями – резекция печени, трансплантация, локальная деструкция, и нехирургическими методиками – трансартериальная химиоэмболизация, трансартериальная лучевая терапия, системная химиотерапия и просто лучевая терапия.

Пациентов, к которым можно применить хирургические методы с перспективой на хороший результат, не так много (опухоль до 5 см или 3 очага до 3 см и сохранная функция печени по Чайлду) – 30%. Говоря о резекционных вмешательствах как об основном хирургическом методе, необходимо учитывать функциональное состояние печени. В Европе чаще всего пользуются классификацией Чайлда, японские коллеги учитывают и бесспорно очень важный показатель объема печени (при болезни справа, объем, остающийся в левой доле печени как минимум должен быть в пределах 20%, у пациентов, получающих химиотерапию, плюс 10%). Все это является факторами прогноза при

выполнении резекционных вмешательств.

Гемотрансфузия ухудшает прогноз. Выполняя резекцию при хорошей функции печени, можно добиться 70%-й 5-летней выживаемости и даже 10-летней в пределах 35%. Наилучшие кандидаты для резекции – это солитарный очаг по классу А, отсутствие гипертонии и нормальный билирубин.

В отдаленном периоде есть два пика рецидивирования, а сам процент рецидивирования – от 50 до 80% в течение 2 лет. Возможно ли как-то помогать пациентам при рецидивном состоянии? По этому вопросу хирурги с химиотерапевтами нередко имеют разные точки зрения. Повторная операция возможна. И при соответствии критериев отбора, т.е. при первично-солитарной опухоли или рецидиве в виде солитарной опухоли, безрецидивный период не менее одного года.

Трансплантация печени – современный и правильный метод лечения. Достоинством ее является удаление опухоли, устранение фонового заболевания и ликвидация в радикальном смысле портальной гипертонии. Недостатками – общеизвестная проблема донорских органов, длительный период ожидания и назначение монотерапии в послеоперационном периоде. Используя миланские критерии и принимая во внимание и калифорнийские критерии, 5-летняя выживаемость достигает 90-97%.

Локальная деструкция – технология, очень широко обсуждаемая последнее десятилетие. Среди методов – введение этанола, радиочастотная абляция и микроволновая коагуляция. Радиочастотная абляция (А и В по Чайлду) дает медиану выживаемости 57 месяцев, 5-летняя выживаемость – 41%. Однако отмечена достоверная разница при абляции, когда имеет место со-

литарный очаг и множественные очаги.

Таким образом, локальная деструкция, трансартериальная химиоэмболизация, трансартериальная лучевая терапия, эндокринные препараты, системная химиотерапия – это мостик к трансплантации печени.

Выстраивая алгоритм лечения, важно, что при патогенетическом лечении 5-летняя выживаемость достигает 50-70%, при симптоматическом – однолетняя выживаемость всего 10%.

Тактика лечения ГЦР определяется не только стадией опухоли, но и степенью поражения печени, т.е. циррозом, радикальными методами лечения являются резекция печени, трансплантация печени. Тщательный отбор пациентов является залогом хороших отдаленных результатов. Радикальное лечение может быть проведено, к сожалению, у небольшой группы больных. В настоящее время общепринятых стандартов адьювантного и неоадьювантного лечения не существует.



# СТРАТЕГИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Я остановлюсь на собственных данных и результатах лечения только нашей группы больных. На долю ГЦР приходится примерно 16% прооперированных больных (169 операций почти за 18 лет). Если раньше у нас было 3-4 операции в год, то за последний год мы оперировали уже 30 больных первичным раком печени. Частота рака печени у нас в стране растёт, как и наши возможности лечения этих больных.

Факторы, которые определяют выбор тактики лечения при ГЦР – это наличие гепатитов и циррозов печени, состояние регионарных лимфоузлов, врастание опухоли в соседние структуры, наличие внепеченочного поражения, механическая желтуха, опухолевое поражение магистральных вен и, наконец, возникновение рецидива опухоли.

Мы говорим о том, что частота вирусных гепатитов растёт и в связи с этим можно ожидать рост и ГЦР. Но пока у нас довольно большое число больных оперируется без гепатита, и есть возможность сделать им обширные резекции. Если нет цирроза, в этом случае резекция возмож-

на до удаления 70% объема печени, т.е. фактически можно удалить 6 сегментов печени, оставить 2, и не будет печеночной недостаточности. Больные с циррозом печени – очень тяжелый контингент. Но и при обширных резекциях мы всего в 20% случаев прибегаем к гемотрансфузиям. Есть данные, показывающие, что переливание крови способствует ухудшению отдаленных результатов. К сожалению, при наличии цирроза печени обширная резекция не всегда удается по понятным причинам, и приходится тогда делать экономную резекцию. Если имеются плохие функциональные показатели, мы прибегаем или к криовоздействию, или к термоабляции очагов. При наличии функциональных противопоказаний эти локальные методы воздействия довольно эффективны.


Одним из условий операций на печени является полное удаление всех внепеченочных поражений. Что касается повторных резекций печени, то это абсолютно показано. У нас на настоящий период сделано около ста повторных резекций печени в основном по поводу метастазов. 5-летняя выживаемость – 40% после повторных операций, т.е. она вполне сопоставима с теми данными, которые мы имеем при первичных операциях. Даже повторное удаление узлов ведет к тому, что 5-летняя выживаемость составляет 34%. Поэтому я призываю всех оперировать больных повторно.

10-летняя выживаемость у нас составила 34% при ГЦР. При размере опухоли до 5 см можно получить 70% 5-летней выживаемости, это вообще довольно хороший результат. При наличии доказанных метастазов в воротах печени 3-летняя выживаемость составила 50%. Но я думаю, что у нас вскоре появятся и 5-летние результаты. При химиотерапии, если бы этим больным было оказано, 5-летней выживаемости достичь было бы невозможно. В настоящее время проводится ис-



**Ю.И. Патютко**, профессор, Москва

следование об определении уровня экспрессии гепатоцеллюлярного ядерного фактора. Надеюсь, его результаты позволят составить новые представления о прогрессировании ГЦР. Этот генетический фактор – протектор опухоли. Российские ученые первыми в мире обратили на это внимание.

Тактика лечения ГЦР должна определяться целым рядом факторов. Во всех случаях предпочтение следует отдавать хирургическому методу лечения. При невозможности провести резекцию показаны локальные методы воздействия. При рецидивах заболевания также предпочтительна повторная резекция печени при условии возможности полного удаления как внутрипеченочных, так и внепеченочных поражений. При сопутствующих вирусных гепатитах целесообразна противовирусная терапия. И наконец, при ГЦР важным прогностическим фактором могут служить молекулярно-биологические маркеры. Необходимо дальнейшее изучение этой весьма важной проблемы для выработки практических рекомендаций. 





# СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА



**Г.Г. Кармазановский**, профессор, Москва

Для проведения дифференциальной диагностики и сканирования опухолевых поражений мы должны использовать контрастные исследования. Одним из методов, который использует контрастные средства, является компьютерная томография (КТ) в различных модификациях, в том числе мультиспиральная компьютерная томография либо магнитно-резонансная томография (МРТ).


Когда нам важно понять, какого типа образование – доброкаче-

ственное или злокачественное, мы должны прежде всего ответить на вопрос, является ли это образование гиперваскулярным. Критерием гиперваскулярности является повышение плотности данного образования относительно окружающей паренхимы печени либо при КТ, либо при МРТ. Гемангиома – это значит ничего не делать, нодулярная гиперплазия – то же, аденома – динамическое наблюдение, а если у нас имеется проявление ГЦР – такого больного нужно либо наблюдать, либо лечить, и вот эта принципиальная грань часто зависит от лучевого диагноста, который принимает определенные решения. Только быстрое и качественное введение контрастного вещества позволяет провести такую дифференциальную диагностику.

Контрастные средства, которые используются при МРТ (когда речь идет о частых повторных исследованиях, естественно, стремятся не индексировать лучевую нагрузку на пациента), – это вещества на основе гадолиния и так называемые онкоспецифические контрастные вещества, т.е. гепатоцитотропные контрастные препараты, среди которых я бы хотел остановиться на гадоксетовой кислоте. Гадоксетовая кислота официально разрешена в Европе с 2005 года, в Америке до сих пор пока не применяется, а в России мы можем ее использовать с марта 2008 года.

Примовист (гадоксетовая кислота) Bayer Schering Pharma является самым интересным с точки зрения клиницистов. В чем суть? 50% введенной дозы выводится через экскрецию печеночными клетками, в то же время у Мультиханс – всего лишь 4% введенной дозы. Тесло-скан можно вводить только капельно, иначе будет болевой шок, больной плохо его переносит, и динамическую фазу исследования мы практически исключаем из такой процедуры. Поэтому все динамические характеристики возможно

получить в полноценном объеме только используя Примовист как препарат, который позволяет провести комплексное исследование. Как мы выявляем метастазы? При использовании гадоксетовой кислоты вы можете ввести контрастное вещество и спокойно отпустить больного на 2 часа, ввести это контрастное вещество не в отделении лучевой диагностики, а в палате. Мелкие метастазы лучше видны при использовании именно Примовиста. Чем больше злокачественная опухоль, тем больше артериальных сосудов мы в ней можем увидеть. Что трудно увидеть при КТ может быть лучше видно при МРТ – необходимо использовать не менее двух методов. Белок секретируется только злокачественными клетками, поэтому при аналогичных характеристиках контрастирования мы рекомендуем обратиться к его исследованию. Продолженный рост опухоли нуждается в мониторинге. Если мы используем опять же Примовист, то мы можем выявить мелкие очаги отсева от основного узла и определить вариант резектабельности.

Степень контрастирования ГЦР при использовании гадоксетовой кислоты зависит от дифференцированности опухоли – чем выше дифференцировка, тем больше накапливающееся контрастное вещество, другими словами, если мы знаем по динамической фазе, что это ГЦР, то по печеночной фазе накопления на 20-60-й минуте мы можем без гистологического исследования в какой-то мере определять степень дифференцированности самого рака. Резюме можно сделать следующее: препарат интересный, он позволяет проводить ряд принципиальных дифференциальных исследований, но пока не однозначно изучен, и если есть такая возможность в учреждениях, надо его широко использовать для того, чтобы накапливать собственно российский опыт. 



# РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ

ГЦР лучше лечить, чем не лечить, поскольку мы можем получить даже объективные эффекты. К сожалению, это реально не влияет на выживаемость и лучшим вариантом химиотерапии является доксорубицин. Вот и все, о чем можно было говорить до настоящего времени в России, о чем и я сам говорил на предыдущих конференциях.

Попытки проведения системной химиотерапии у очень небольшого круга пациентов возможны, и можно рассчитывать на объективный эффект, может быть, даже с учетом возможности в последующем проведении оперативного вмешательства. Почему можно в настоящее время говорить с большей уверенностью о каких-то перспективах лекарственного лечения? В России появился препарат сорафениб (Нексавар).

Коротко остановлюсь на результатах рандомизированного исследования III фазы SHARP, которое было направлено на выяснение возможности лекарственного лечения первичного рака печени с помощью сорафениба. Лечение Нексаваром статистически достоверно увеличивало период общей выживаемости у больных ГКЦ по сравнению с плацебо на 44%. Медиана общей выживаемости составила 10,7 мес. в группе сорафениба против 7,9 мес. в группе плацебо. Вот так выглядят кривые времени до прогрессирования: – 24 недели, тогда как для плацебо 12,3 недели. Частота серьезных нежелательных явлений была одинакова в группах сорафениба и плацебо – 52% и 54% соответственно.

Гепатит С – несколько иная ситуация для больных ГЦР, у них как правило активизирован высокий уровень экспрессии белков, относящихся к сигнальному пути развития рака, именно поэтому у них можно рассчитывать на большую эффективность сорафениба. Что в общем-то и получилось: у больных с гепатитом С как предрасполагаю-

щим фактором выживаемость оказалась выше.

Нексавар – пероральный препарат, что делает его удобным для применения. Максимально эффективной дозой является 800 мг/сут., принятые в 2 приема. Говоря о профиле токсичности, нельзя не упомянуть о возможных побочных эффектах. Как правило, наши пациенты, особенно пожилые, имеют целый букет сопутствующих заболеваний. В рамках исследования был проведен отдельный анализ у больных компрометированной функцией печени, т.е. с признаками гапатоза, холестаза. В этих группах так или иначе есть преимущество сорафениба в сравнении с плацебо. То есть их можно лечить, но гораздо более аккуратно, и при проявлении признаков токсичности очень важно вовремя перейти на уменьшенную дозу сорафениба. Признаки ранней токсичности в виде кожной сыпи самостоятельно проходят без reductions дозы спустя очень небольшой промежуток времени.

Сейчас у нас есть единственный препарат – Нексавар, новый мультикиназный ингибитор, который дает пациентам значительное увеличение продолжительности жизни. Ничего другого, к сожалению, нет. Ни доксорубицин, ни другие цитостатики не показали способности увеличивать выживаемость больных ГЦР. В России Нексавар зарегистрирован для лечения гепатоцеллюлярной



**В.В. Бредер**, к.м.н., Москва

карциномы в октябре 2008 г. Этот препарат нацелен как на опухолевые клетки, так и на сосудистую сеть опухоли. Нексавар – это первая системная терапия при ГЦР, достоверно увеличивающая выживаемость больных. Это новый стандарт системного лечения больных ГЦР. Насколько я знаю, хирурги всегда с некоторым пессимизмом воспринимают лекарственные возможности, однако потом активно включаются в комбинированное лечение. И я полагаю, что и в этой ситуации именно комбинированный подход к лечению ГЦР будет наиболее успешным, на что я надеюсь. 