

Ю.И. ПАТЮТКО,
д.м.н., профессор,

А.Д. ГАХРАМАНОВ,
к.м.н.,

И.В. САГАЙДАК,
д.м.н.,

Российский Научный
Центр им. Н.Н. Блохина
РАМН

Современная тактика лечения гепатоцеллюлярного рака

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) – первичная опухоль печени. В структуре онкологической заболеваемости в мире ГЦР занимает 5-е место. В структуре онкологической смертности в мире занимает 3-е место после рака легкого, желудка (2).

Ежегодно в мире регистрируется до 1000000 новых случаев ГЦР, и погибает от этой болезни ежегодно в мире около 600000 человек (3; 7). Заболеваемость очень высока в странах Восточной Азии. Например, в Монголии – 99 случаев на 100000 населения, в Корее 49 случаев на 100000 населения, в Китае 39 случаев на 100000 населения, в Японии 29 случаев на 100000 населения. В странах Африканского региона, включающего в себя Гамбию, Гвинею, Мали, Республику Мозамбик, заболеваемость колеблется от 11 до 20 случаев на 100000 населения, такая же заболеваемость ГЦР в Италии, Испании, латиноамериканских странах. Заболеваемость колеблется от 5 до 10 случаев на 100000 населения во Франции, Германии и Великобритании. Заболеваемость меньше, чем 5 случаев на 100000 населения в Рос-

сии, США, Канаде, в Скандинавских странах (4; 8; 9). Отмечаются также различия в заболеваемости у лиц разных этнических групп, проживающих в одной стране. Например, афроамериканцы заболевают ГЦР чаще, чем другие жители этой страны. Возможно, это связано с миграцией населения из эндемичных по вирусным гепатитам стран (10; 11).

Заболеваемость ГЦР увеличивается с возрастом, и пик заболеваемости приходится на 65 лет (12; 13). В Северной Америке и Восточной Европе (14) за последние 2 десятилетия пик заболеваемости сместился к 50 годам. В западных странах 90% ГЦР развивается на фоне цирроза печени, а в странах Азии и Африки ГЦР возникает в равной степени как у больных с циррозом печени, так и без него (в литературе ГЦР – «De Novo») (4; 15).

По данным отчетов ВОЗ заболеваемость ГЦР в мире ежегодно растет (2) (таблица 1).

Как очевидно из представленной таблицы, заболевают в основном мужчины, например, из 714600 заболевших в 2002 году ГЦР, 71% заболевших оказались мужского пола. Рост заболеваемости ГЦР, возможно, связан со степенью распространенности вирусных гепатитов В и С. По данным центра контроля заболеваемости в Атланта, заболеваемость гепатитом С на будущее десятилетие составит 8 случаев на 10000 населения (10), следовательно, ожидается дальнейший повсеместный рост заболеваемости ГЦР.

СТАДИРОВАНИЕ

На данный момент в литературе имеется множество различных классификаций ГЦР. Самыми распространенными из них являются: Итальянская (CLIP), Японская (Okuda) и Барселонская (BCLC) классификации.

Барселонская клиническая классификация рака печени (Barcelona Clinic Liver Cancer) была создана на основе результатов, полученных в нескольких рандомизированных когортных исследованиях барселонской группой исследователей, и рекомендована Европейским (EASL) и Американским (AASLD) обществами по изучению болезней печени как стандарт для проведения научных исследований и ведения пациентов ГЦР (16; 17).

В этой классификации стадирование основано на трех основных моментах:

- статус опухоли (размер и количество опухолевых узлов в печени, наличие или отсутствие макроскопически определяемой инвазии сосудов и наличие внепеченочных метастазов);
- функция печени (оценивается по шкале Child-Pugh и портальному давлению);
- соматический статус пациента (оценивается по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)).

Этиологический фактор в этой классификации не является столь значимым. В Барселонской классификации для каждой из 5 стадий болезни предусмотрены определенные варианты лечения (рисунок 1).

Таблица 1. Частота регистрации новых случаев ГЦР в мире, по годам

Год	Заболеваемость	Мужского пола	Женского пола
1990	437 408	316 300	121 100
2000	564 300	398 364	165 972
2002 (ВОЗ, 2003)	714 600	504 600	210000

Примечание: Parkin et al, 2001, 2005 (3; 6) and Bosch et al (9).

Пациенты солитарным опухолевым узлом менее 2 см и нормальным портальным давлением (стадия 0) являются оптимальными кандидатами на резекцию печени. Следуя этому алгоритму, радикальное лечение можно провести около 30% пациентов со стадиями 0-А. При наличии макроскопически определяемой сосудистой инвазии опухолью метастазов в лимфатические узлы, метастазов в другие органы либо при неудовлетворительном соматическом статусе пациенты определяются в стадию С. Наилучший в настоящее время результат лечения достигается при назначении препарата Нексавар® (сорафениб) – первого и пока единственного препарата, увеличивающего общую и беспрогрессивную выживаемость у данных пациентов.

Лечебная тактика может изменяться при миграции стадии в пределах данной классификации или возникновении противопоказаний к продолжению проводимого лечения.

ЛЕЧЕНИЕ ГЦР. РЕЗЕКЦИЯ ПЕЧЕНИ

На данный момент основным методом лечения первичного рака печени остается хирургическое. В литературе продолжает обсуждаться вопрос о возможности проведения резекции печени при наличии в ней сопутствующих патологических процессов, выполнения повторных оперативных вмешательств при выявлении рецидивов и метастазов в оставшейся части печени. При невозможности оперативного вмешательства в связи с выраженными сопутствующими заболеваниями или распространенностью опухолевого процесса используется радиочастотная термоабляция, чрескожная инъекция этанола в опухоль, криодеструкция, трансартериальная химиоэмболизация опухоли и системная химиотерапия.

Учитывая, что ГЦР зачастую развивается на фоне цирроза печени, интересным является взгляд японских ученых на проблему хирургического лечения. Выбор оптимальных

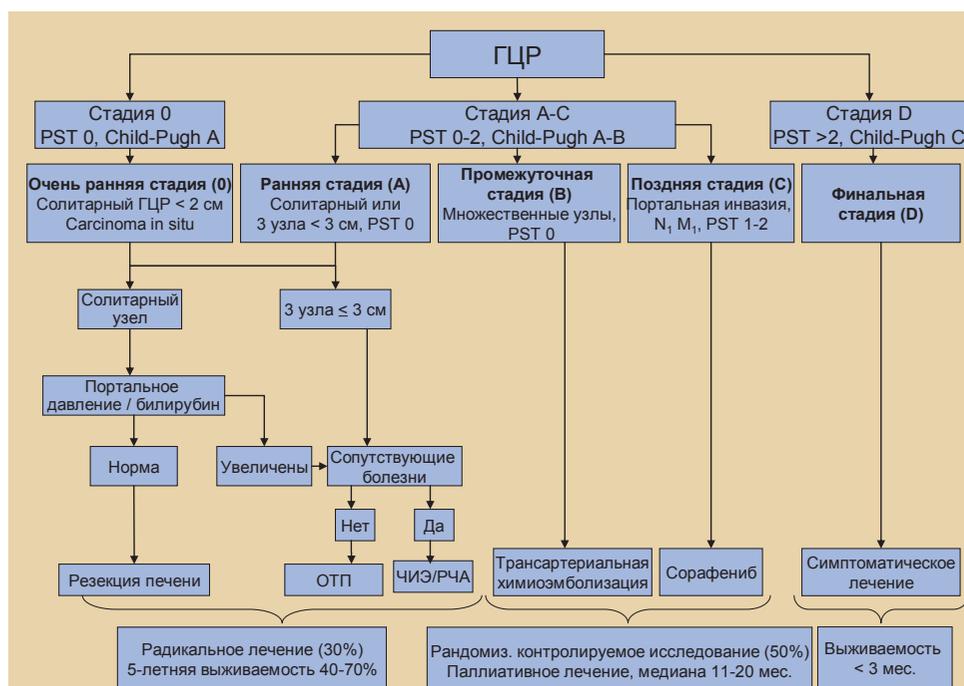


Рисунок 1. Барселонская классификация и стратегия лечения

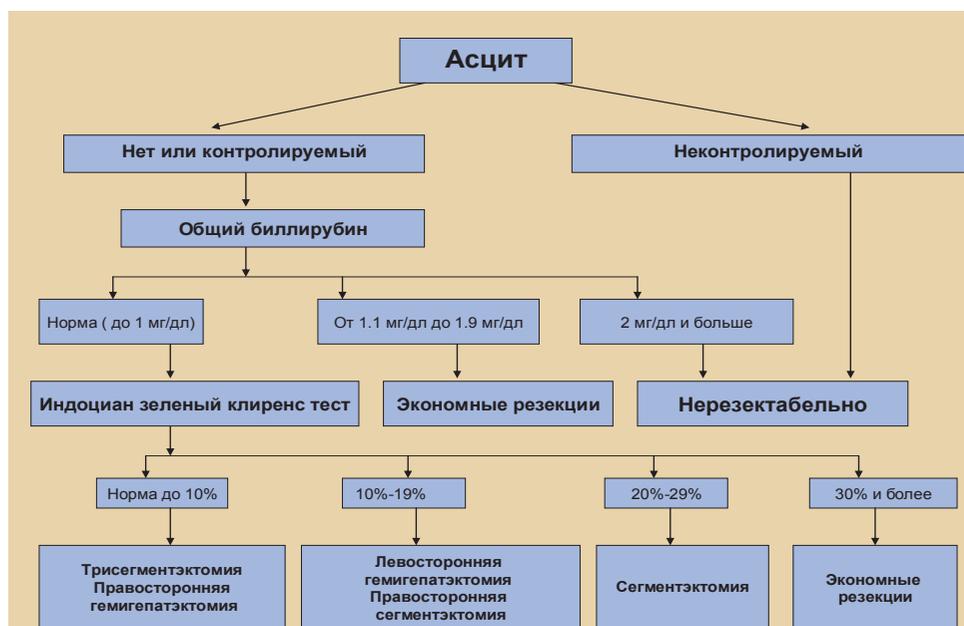


Рисунок 2. Алгоритм выбора объема хирургического вмешательства у больных ГЦР с сопутствующим циррозом (критерии Makusch)

кандидатов для хирургического лечения основывается на распространенности болезни и функциональных резервов печени, что позволяет сократить количество послеоперационных осложнений и смертность (35, 36). При отборе

пациентов ГЦР с сопутствующим циррозом печени для оперативного лечения в Японии придерживаются критерия Makusch (37) (рисунок 2). Основными критериями, определяющими возможный объем резекции печени, являются:



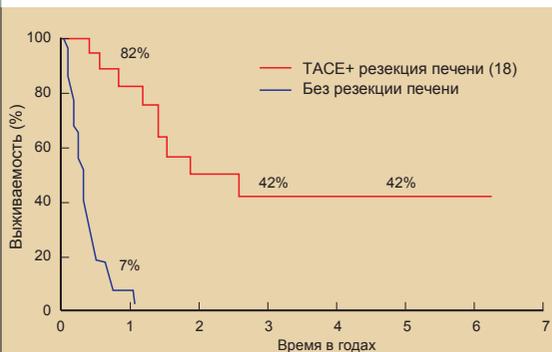


Рисунок 3. Выживаемость больных ГЦР с тромбозом воротной вены в зависимости от варианта лечения

количества вещества. Клиническое значение этого теста было представлено в результатах исследования Lau с соавт. (38). При проспективном сравнительном анализе, проведенном для выявления лучшего теста, определяющего функциональный резерв печени у пациентов ГЦР, было установлено, что лучшим является тест с индоцианом зеленым. При оценке функции печени перед выполнением резекции печени восточные исследователи ориентировались на классификацию Чайлд и индоциановый тест, западные центры – на биохимические показатели и классификацию Чайлд. При анализе послеоперационных результатов установлено, что п/о осложнения возникали одинаково часто, однако п/о смертность была больше у западных врачей, а 5-летняя выживаемость лучше у восточных (39; 43).

ТРОМБОЗ ВЕТВЕЙ ПОРТАЛЬНОЙ ВЕНЫ

Тромбоз ветвей портальной вены является одним из самых плохих прогностических признаков (44; 47). Медиана выживаемости этих больных составляет 2,7 мес., в то время как без портального тромбоза медиана составляет 24,7 мес. (34). Minagawa с соавт. сообщает, что предоперационная трансартериальная химиоэмболизация у больных ГЦР с тромбозом воротной вены приводит к увеличению сроков выживаемости пациентов, если в печени не более 2 узлов, ствол воротной вены не окклюзирован опухолевым тромбом и темп снижения индоциана зеленого за 15 мин. более 20%. Цель химиоэмболизации – прервать быстрый рост

опухолевого тромба. При таком подходе к лечению этого контингента однолетняя выживаемость составила 82%, 3- и 5-летняя – 42%, тогда как без операции однолетняя выживаемость составила 7% (48) (рисунок 3).

ПОВТОРНЫЕ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ

Частота рецидивов в течение 5 лет наблюдения после резекции печени по поводу ГЦР, по данным разных авторов, колеблется от 77 до 100% случаев. Рецидив заболевания в сочетании с вирусными гепатитами становится основной причиной смерти больных. Оптимальным методом лечения рецидивов опухоли является повторная резекция печени (49; 50). Исследователи из Японии рекомендуют выполнять повторные резекции печени пациентам, у которых первичная резекция печени выполнялась по поводу солитарного узла, рецидив развился не ранее, чем через 1 год после первой операции и опухоль не затрагивает воротную вену. При соблюдении вышеуказанных условий 5-летняя выживаемость после повторной резекции составила более 80%. При определении показаний к повторным резекциям печени, аналогичным с показаниями к первичной резекции, 5-летняя выживаемость составила менее 40% (51) (рисунок 4).

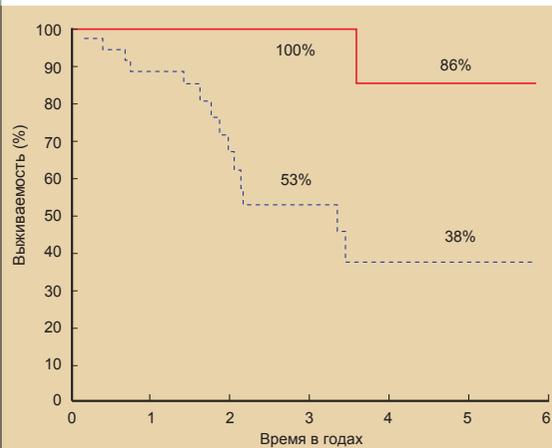


Рисунок 4. Выживаемость больных ГЦР после повторных резекций печени в зависимости от подхода

характеристики асцита, уровень сывороточного билирубина и результаты клиренс-теста индоцианом зеленым (ICG R15).

Тест ICG R15 заключается в динамике очищения крови от индоциана зеленого у пациента через 15 мин. после в/в введения стандартного

АНАТОМИЧЕСКИЕ РЕЗЕКЦИИ

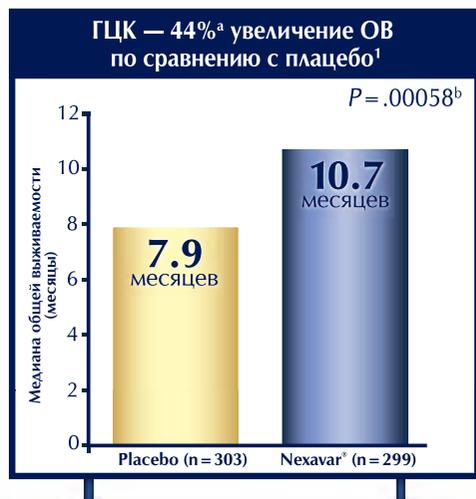
В 1985 году Maekuchi предложил собственную методику анатомических резекций печени «УЗИ-контролируемые сегментэктомии» (58). Эта техника проста и широко распространена в мире (59; 65). Методика: под контролем интраоперационного УЗИ выполняется пункция необходимой ветви воротной вены, вводится красящее вещество, и по границе прокрашивания паренхимы намечается линия резекции печени. Такие резекции печени при ГЦР теоретически исключают внутривенные гематогенные метастазы и позволяют надеяться на наилучшую безрецидивную выживаемость больных.

При наличии макроскопически определяемой сосудистой инвазии опухолью метастазов в лимфатические узлы, метастазов в другие органы либо при неудовлетворительном соматическом статусе пациенты определяются в стадию С. Наилучший в настоящее время результат лечения достигается при назначении препарата Нексарвар® (сорафениб) – первого и пока единственного препарата, увеличивающего общую и беспродвижную выживаемость у данных пациентов.

Доказанная эффективность в терапии двух трудно поддающихся лечению опухолей: ГЦК и мПМКР*

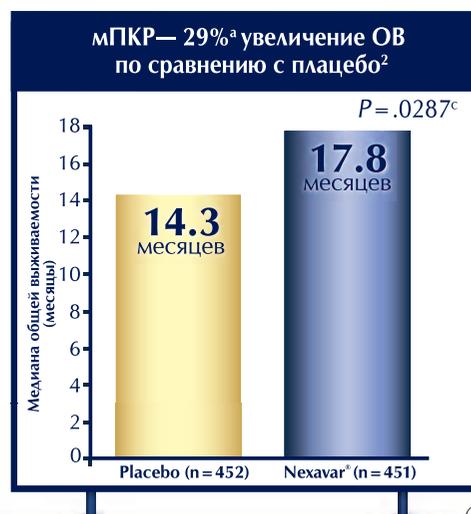


Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



^a Формула: $(1.0/OP-1) \times 100\%$

^b Статистически значимо, т.к. значение Р ниже преопределенной границы О'Брайн-Флеминга .0077



^c Статистически значимо, т.к. значение α ниже преопределенной границы О'Брайн-Флеминга .037 До запланированного плацебо-цензурированного анализа.

Продлевая жизнь

➤ Хорошая общая переносимость

У пациентов, получающих Нексавар®, большинство побочных эффектов были: диарея, сыпь, алоpecia и ЛПКР



*Нексавар® показан для лечения:

➤ Пациентов, страдающих печеночно-клеточным раком или гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК)

➤ Пациентов, страдающих метастатическим почечно-клеточным раком

Нексавар (Nexavar)

Международное непатентованное название: сорafenиб (sorafenib)

Лекарственная форма:

таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: сорafenиба тозилат – 274 мг (эквивалентно 200 мг сорafenиба основания)

Показания:

метастатический почечно-клеточный рак, Печеночно-клеточный рак.

Противопоказания:

повышенная чувствительность к сорafenибу или к любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью:

при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом.

Способ применения и дозы:

рекомендуемая суточная доза сорafenиба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия.

Побочное действие:

очень часто (> 1/10): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, кожная сыпь, алоpecia, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, боли в животе, гипофосфатемия, увеличение уровня липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в области опухоли, головная боль, боль в конечностях).

Регистрационный номер:

№ АСР-000093. Актуальная версия инструкции от 14.08.2009.

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

ЗАО «БАЙЕР»

Москва,

ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2

Тел. (495) 231 12 00

www.bayerscheringpharma.ru

Нексавар®
(сорafenиб) таблетки

СБАЛАНСИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

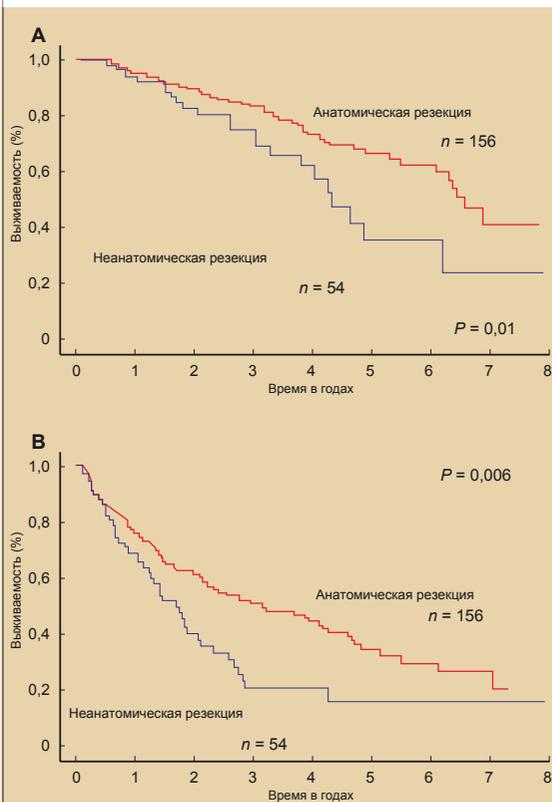


Рисунок 5. Выживаемость больных ГЦР в зависимости от вариантов резекции печени. Общая (А), безрецидивная (В) выживаемость после анатомических и неанатомических резекций печени

Макуuchi и соавт. проанализировали результаты разных вариантов лечения (рисунок 5). В группе пациентов ГЦР после «анатомических» резекций общая 5-летняя выживаемость составила 66%, после «неанатомических» резекций – 35%, безрецидивная выживаемость также достоверно возросла у пациентов из I группы. При этом автор отмечает, что послеоперационная летальность в этих группах сопоставима.

Аналогичные результаты получены при других ретроспективных исследованиях (64; 66).

ЭМБОЛИЗАЦИЯ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ

Предоперационная эмболизация воротной вены (ЭВВ) преследует цель гипертрофии печени и уменьшения кровопотери (67). Японский исследователь для того, чтобы показать значимость методики проанализировал 51 случай эмболизации правой ветви воротной вены перед резекцией печени (68). Через 20 дней после эмболизации значение индоцианового теста улучшилось на 4,3%, а левая доля печени увеличилась на 8% (68). Все пациенты перенесли процедуру удовлетворительно. Функция печени восстановилась в течение 1 недели. Послеоперационные осложнения и летальность в этой группе оказались такими же, как и у пациентов без эмболизации. Общая 5-летняя выживаемость группы составила 44%.

Для некоторых пациентов ГЦР, нуждающихся в обширной резекции печени, ЭВВ является необходимой предоперационной процедурой. Также ЭВВ позволяет сократить операционную кровопотерю и отказаться от трансфузии препаратов крови, что, по мнению ряда авторов, увеличивает сроки безрецидивной выживаемости (55, 57).

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

В настоящее время трансплантация печени рассматривается как стандарт лечения у пациентов с ранними стадиями ГЦР и сопутствующим циррозом или другими запущенными болезнями печени (52, 53). Трансплантация печени умень-

шает риск внутрипеченочного прогрессирования болезни, улучшает функцию органа, позволяет провести максимально полное морфологическое исследование всей печени, позволяет надеяться на увеличение сроков выживания без прогрессирования болезни. Самым большим недостатком трансплантации печени является дефицит донорских органов. Оптимальные кандидаты на трансплантацию определены в 90-х годах – единичный узел менее 5 см или 3 узла, но не более 3 см каждый, без выхода опухоли за пределы печени и сосудистой инвазии (54). Общая 5-летняя выживаемость больных ГЦР с сопутствующим циррозом составляет около 26% после резекции печени и около 65% после трансплантации (34). 5-летняя выживаемость при соблюдении Миланских критериев отбора больных ГЦР на трансплантацию печени, по данным многих центров, составляет более 70% (69; 70). На данный момент рядом исследователей сообщается об аналогичных результатах общей выживаемости у пациентов после трансплантации печени по критериям Университета штата в Сан-Франциско (SFSU) (солитарный узел до 6,5 см, или не более 3 узлов максимальным размером узла 4,5 см и общим размером до 8 см при отсутствии макроскопически определяемой сосудистой инвазии и метастазов опухоли в лимфатические узлы), однолетняя выживаемость составляет более 90%, а 5-летняя – 72% (71). Критерии отбора больных ГЦР на трансплантацию печени продолжают активно изучаться. В своих последних публикациях Мазаферро и соавт. предлагают новую прогностическую модель («до семи» – где семерка либо максимальный размер единичного узла, либо общее количество узлов) в отборе пациентов, чья выживаемость может быть улучшена за счет проведения трансплантации печени (74). 5-летняя выживаемость у данной группы пациентов при отсутствии микроваскулярной инвазии, по данным Мазаферро, составляет 71%, что сопоставимо с результатами трансплантаций при

Полученные положительные результаты при изучении ингибитора рецепторов тирозинкиназ – сорафениба (Нексавар®), позволили рекомендовать его для лечения ГЦР (18, 19). Нексавар® проявляет ингибиторную активность в отношении нескольких киназ (VEGF, PDGF, c-kit receptor, Raf), затрудняя тем самым пролиферацию опухолевых клеток (т.е. рост опухоли), а также нарушает ангиогенез (т.е. кровоснабжение опухоли) и т. д.

соблюдении Миланских критериев (74). В период ожидания донорского органа для контроля опухолевого процесса может применяться неоадьювантное лечение (ЧЭИ, РЧА, ХЭПА). При сроке ожидания донорского органа более 1 года около 50% больных ГЦР перестают соответствовать критериям для трансплантации органа. При анализе «стоимость-эффективность» метода установлено, что наибольшая эффективность трансплантации достигается при ожидании органа не более 7 мес. (72, 75).

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ АДЬЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Резекция печени является основным методом лечения при ГЦР, но частое развитие рецидивов и метастазов опухоли значительно ухудшают результаты такого лечения. Для снижения частоты внутриорганных метастазов необходимо проведение эффективного адьювантного лечения. В настоящее время, анализируя доступную нам литературу, мы не нашли сообщений о статистически доказанной эффективной адьювантной терапии ГЦР. Адьювантное лечение, проводимое после резекции печени и рекомендуемое в литературе, – это трансартериальная химиоэмболизация, ретиноидная терапия, иммунно- и интерферонотерапия. В восьми исследованиях авторы отмечают положительные результаты данных методов лечения (69; 78).

Muto и соавт. докладывают, что прием ретиноидов увеличивает время до прогрессирования. Пероральное лечение полипреноевой кислотой (*polyprenoic acid*) после резекции печени значительно сокращает случаи рецидивов ГЦР (69).

Lau и соавт. сообщают, что адьювантное внутриартериальное введение iodine-131-lipiodol (131I-lipiodol) сокращает количество локальных рецидивов и увеличивает время безрецидивной и общей выживаемости больных ГЦР после радикальной резекции печени (70). Больные ГЦР после резекции печени, которым проводилась

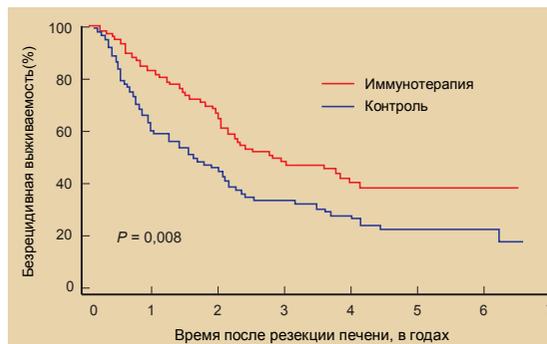
данная адьювантная терапия, выздоравливали в течение 6 недель. Медиана безрецидивного периода у леченых 131I-lipiodol составила 57,2 мес., а в контрольной группе 13,6 мес. Общая 3-летняя выживаемость была соответственно 86,4% и 46,3%. 131I-lipiodol не обладает значимым токсическим эффектом, и его применение у больных ГЦР после резекции печени увеличивает общую и безрецидивную выживаемость больных ГЦР.

S.Yamazaki и соавт. применяли адаптивную иммунотерапию. Забиралась периферическая кровь пациента, и лимфоциты культивировались в присутствии интерлейкина-2 в течение 2 недель, затем ранее активированные Т-лимфоциты возвращались тому же пациенту (71). Таким образом, было пролечено 143 пациента ГЦР. Результаты представлены в рисунке 6. Иммунотерапия аутологичными лимфоцитами, активированными *in vitro* с рекомбинантным интерлейкином-2, введенная пятикратно в течение первого месяца после резекции печени, увеличивает сроки до прогрессирования.

ЛОКОРЕГИОНАРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ХИМИОТЕРАПИЯ. ЧРЕСКОЖНАЯ АБЛЯЦИЯ

Больным ГЦР, которым не показано выполнение резекции или трансплантации печени альтернативным методом лечения, является чрескожное аблативное воздействие на опухоль. Принцип абляции базируется на деструкции опухолевых клеток путем химического (этанол) или физического (радиоволны, лазер) воздействия, которое может изменять температуру в опухоли и вызывать девитализацию.

Из всех локорегионарных методов наиболее распространена чрескожная этаноловая инъекция (ЧЭИ) (20). При прецизионном отборе больных эффективность ЧЭИ может быть сравнима с хирургическим лечением, 5-летняя выживаемость может достигать 72% (21, 22). Малая частота осложнений и низкая стоимость этой процедуры являются дополнительными преимуществами



**Рисунок 6. Адьювантное лечение ГЦР.
Адоптивная иммунотерапия**

ществами данного метода. Основными недостатками ЧЭИ являются: необходимость многократных инъекций в разные области опухоли и невозможность достигнуть полного некроза при больших размерах опухоли.

Радиочастотная абляция (РЧА) более эффективна по сравнению с ЧЭИ и позволяет добиться полного некроза опухоли в узлах более 2 см при более редких лечебных вмешательствах (23). РЧА – при помощи энергии радиочастотных волн приводит к термическому повреждению и коагуляционному некрозу опухоли. Исследование показало, что РЧА эффективнее ЧЭИ в отношении достижения полного некроза опухоли (90% против 80%) даже при более редких лечебных манипуляциях (1,2 против 4,8) (24). Осложнения после РЧА (плевральный выпот, кровотечение) возникают чаще, чем после ЧЭИ (24, 25). Эффективность РЧА снижается при размерах опухоли более 3 см (1).

ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ

Химиоэмболизация опухоли применяется перед хирургическим лечением для повышения резектабельности, в период ожидания донорского органа при трансплантации печени или как паллиативное лечение больных ГЦР с сохранной функцией печени только при отсутствии асцита (26). В отличие от опухоли паренхимы печени на 85% кровоснабжается из бассейна воротной вены, поэтому эмболизация печеночной артерии (ЭПА)

вызывает ишемический некроз опухоли. Введение химиотерапевтических препаратов в печеночную артерию (цисплатин, доксорубин, адриамицин, митомицин С) вместе с эмболизацией печеночной артерии (ХЭПА) позволяет максимально повысить концентрацию этих веществ в печени, избежать системной токсичности этих препаратов. При сравнении ЭПА и ХЭПА в группе пациентов с ХЭПА опухоль уменьшилась на 61% против 16%. Одногодичная выживаемость пациентов ГЦР при ХЭПА, по данным некоторых авторов, достигает 82% (27, 30).

СИСТЕМНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Системной химиотерапии ГЦР посвящено много клинических исследований. К сожалению, до недавнего времени ни один препарат или комбинация препаратов не позволяла статистически достоверно увеличивать сроки выживания больных (31). В рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях тамоксифен, октре-

отид, интерферон, интерлейкин-2 не показали достоверной эффективности при ГЦР (32). Углубленное изучение молекулярной биологии ГЦР позволило создавать таргетные препараты, которые дают новые надежды в лечении этой болезни (33). Таргетная терапия нацелена на факторы роста, их рецепторы и внутриклеточные сигнальные преобразования, при помощи которых контролируется клеточный цикл. Полученные положительные результаты при изучении ингибитора рецепторов тирозинкиназ – сорафениба (Нексавар®), позволили рекомендовать его для лечения ГЦР (79). Нексавар® проявляет ингибиторную активность в отношении нескольких киназ (VEGF, PDGF, c-kit receptor, Raf), затрудняя тем самым пролиферацию опухолевых клеток (т.е. рост опухоли), а также нарушает ангиогенез (т.е. кровоснабжение опухоли) и т.д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическое лечение гепатоцеллюлярного рака требует точ-

ной предоперационной оценки функционального резерва печени. У пациентов с сопутствующим циррозом печени возможно использование алгоритма Макуучи. Общая 5-летняя выживаемость после резекции печени по поводу ГЦР в крупномасштабных исследованиях составляет около 50%, однако результаты безрецидивной выживаемости остаются неудовлетворительными. В настоящее время, анализируя доступную нам литературу, мы не нашли сообщений о статистически доказанной эффективности адьювантной терапии ГЦР. В лечении рецидивов болезни наиболее часто применяются повторные резекции печени, трансартериальная химиоэмболизация, методы локальной абляции.

Трансплантация печени имеет два преимущества: удаляются первичная опухоль и измененная печень, как возможное место для рецидива. Трансплантация становится методом выбора в лечении пациентов ГЦР и запущенной стадией сопутствующего заболевания печени. 

Литература

1. Asmaa I.G., Shahid A.K., Mireille B.T., Imam W. and Simon D. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis // *World J Gastroenterol.* 2008 July 21; 14 (27): 4300-4308.
2. World Health Organization. Mortality database.
3. Parkin D.M., Pisani P., Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990 // *Int J Cancer.* 1999; 80: 827-841.
4. Montalto G., Cervello M., Giannitrapani L., Dantona F., Terranova A., Castagnetta L.A. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma // *Ann NY Acad Sci.* 2002; 963: 13-20.
5. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening // *Semin Liver Dis.* 2005; 25: 143-154.
6. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics. 2002 // *CA Cancer J Clin.* 2005; 55: 74-108.
7. Yeh C.T., Chen T.C., Chang M.L., Hsu C.W., Yeh T.S., Lee W.C., Huang S.F., Tsai C.C. Identification of NV-F virus DNA in hepatocellular carcinoma // *J Med Virol.* 2007; 79: 92-96.
8. Ferlay J., Parkin D.M., Pisani P. *Global Cancer Graphical Package 1: Cancer Incidence and Mortality Worldwide* // Lyon: IARC Press. 199. Vol. 79.
9. Bosch F.X., Ribes J., Diaz M., Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends // *Gastroenterology.* 2004; 127: S. 5-516.
10. Di Bisceglie A.M. Epidemiology and clinical presentation of hepatocellular carcinoma // *J Vasc Interv Radiol.* 2002; 13: S. 169-171.
11. El-Serag H.B., Mason A.C. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States // *N Engl J Med.* 1999; 340: 745-750.
12. El-Serag H.B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA // *Hepatology.* 2007; 37 Suppl 2: S. 88-94.
13. Parikh S., Hyman D. Hepatocellular cancer: a guide for the internist // *Am J Med.* 2007; 120: 194-202.
14. Bosch F.X., Ribes J., Diaz M., Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology.* 2004; 127: S. 5-516.
15. Okuda K. Hepatocellular carcinoma // *J Hepatol.* 2000; 32: 225-237.
16. De Mitri M.S., Poussin K., Baccharini P., Pontisso P., D'Errico A., Simon N., Grigioni W., Alberti A., Beaugrand M., Pisi E. HCV-associated liver cancer without cirrhosis // *Lancet.* 1995; 345: 413-415.
17. Frank C., Mohamed M.K., Strickland G.T., Lavanchy D., Arthur R.R., Magder L.S., El Khoby T., Abdel-Wahab Y., Aly Ohn E.S., Anwar W. et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt // *Lancet.* 2000; 355: 887-891.
18. Darwish N.M., Abbas M.O., Abdelfattah F.M., Darwish M.A. Hepatitis C virus infection in blood donors in Egypt // *J Egypt Public Health Assoc.* 1992; 67: 223-236.
19. Darwish M.A., Raouf T.A., Rushdy P., Constantine N.T., Rao M.R., Edelman R. Risk factors associated with a high seroprevalence of hepatitis C virus infection in Egyptian blood donors // *Am J Trop Med Hyg.* 1993; 49: 440-447.
20. De La Coste A., Romagnolo B., Billuart P., Renard C.A., Buendia M.A., Soubrane O., Fabre M., Chelly J., Beldjord C., Kahn A. et al. Somatic mutations of the beta-catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95: 8847-8851.
21. Wu B.K., Li C.C., Chen H.J., Chang J.L., Jeng K.S., Chou C.K., Hsu M.T., Tsai T.F. Blocking of G1/S transition and cell death in the regenerating liver of Hepatitis B virus X protein transgenic mice // *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 340: 916-928.
22. Wang X.W., Forrester K., Yeh H., Feitelson M.A., Gu J.R., Harris C.C. Hepatitis B virus X protein inhibits p53 sequence-specific DNA binding, transcriptional activity, and association with transcription factor ERCC3 // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91: 2230-2234.
23. Truant R., Antunovic J., Greenblatt J., Prives C., Cromlish J.A. Direct interaction of the hepatitis B virus HBx protein with p53 leads to inhibition by HBx of p53 response element-directed transactivation // *J Virol.* 1995; 69: 1851-1859.
24. Norder H., Courouge A.M., Magnius L.O. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes // *Virology.* 1994; 198: 489-503.
25. Okamoto H., Kurai K., Okada S., Yamamoto K., Lizuka H., Tanaka T., Fukuda S., Tsuda F., Mishiro S. Full-length sequence of a hepatitis C virus genome having poor homology to reported isolates: comparative study of four distinct genotypes // *Virology.* 1992; 188: 331-341.
26. Liu C.J., Kao J.H., Chen D.S. Therapeutic implications of hepatitis B virus genotypes // *Liver Int.* 2005; 25: 1097-1107.
27. Chen G., Lin W., Shen F., Iloeje U.H., London W.T., Evans A.A. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study // *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 1797-1803.
28. Iloeje U.H., Yang H.I., Su J., Jen C.L., You S.L., Chen C.J. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis

- B viral load // *Gastroenterology*. 2006; 130: 678-686.
29. Chen C.J., Iloeje U.H., Yang H.I. Long-term outcomes in hepatitis B: the REVEAL-HBV study // *Clin Liver Dis*. 2007; 11: 797-816.
 30. Hsieh Y.H., Su I.J., Wang H.C., Chang W.W., Lei H.Y., Lai M.D., Chang W.T., Huang W. Pre-S mutant surface antigens in chronic hepatitis B virus infection induce oxidative stress and DNA damage // *Carcinogenesis*. 2004; 25: 2023-2032.
 31. Yu M.W., Yeh S.H., Chen P.J., Liaw Y.F., Lin C.L., Liu C.J., Shih W.L., Kao J.H., Chen D.S., Chen C.J. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men // *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 265-272.
 32. Kao J.H., Chen P.J., Lai M.Y., Chen D.S. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers // *Gastroenterology*. 2003; 124: 327-334.
 33. Minami M., Poussin K., Kew M., Okanoue T., Brechot C., Paterlini P. Precore/core mutations of hepatitis B virus in hepatocellular carcinomas developed on noncirrhotic livers // *Gastroenterology*. 1996; 111: 691-700.
 34. Shintaro Y. and Tadatosh T. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: Evidence-based outcomes // *World J Gastroenterol*. 2008 February 7; 14(5): 685-692.
 35. Lai E.C., Fan S.T., Lo C.M., Chu K.M., Liu C.L., Wong J. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. An audit of 343 patients // *Ann Surg*. 1995; 221: 291-298.
 36. Sitzmann J.V., Greene P.S. Perioperative predictors of morbidity following hepatic resection for neoplasm. A multivariate analysis of a single surgeon experience with 105 patients // *Ann Surg*. 1994; 219: 13-17.
 37. Makuuchi M., Kosuge T., Takayama T., Yamazaki S., Kakazu T., Miyagawa S., Kawasaki S. Surgery for small liver cancers // *Semin Surg Oncol*. 1993; 9: 298-304.
 38. Lau H., Man K., Fan S.T., Yu W.C., Lo C.M., Wong J. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy // *Br J Surg*. 1997; 84: 1255-1259.
 39. Bismuth H., Chiche L., Adam R., Castaing D., Diamond T., Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients // *Ann Surg*. 1993; 218: 145-151.
 40. Belghiti J., Di Carlo I., Sauvanet A., Uribe M., Fekete F. A ten-year experience with hepatic resection in 338 patients: evolutions in indications and of operative mortality // *Eur J Surg*. 1994; 160: 277-282.
 41. Gozzetti G., Mazziotti A., Cavallari A., Bellusci R., Bolondi L., Grigioni W., Grazi G.L. Hepatic resection for tumours in cirrhotic livers // *Int Surg*. 1987; 72: 82-86.
 42. Llovet J.M., Fuster J., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma // *Hepatogastroenterology*. 2002; 49: 7-11.
 43. Wu C.C., Ho W.L., Yeh D.C., Huang C.R., Liu T.J., P'eng F.K. Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: is it unjustified in impaired liver function? // *Surgery*. 1996; 120: 34-39.
 44. Okuda K., Ohtsuki T., Obata H., Tomimatsu M., Okazaki N., Hasegawa H., Nakajima Y., Ohnishi K. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients // *Cancer*. 1985; 56: 918-928.
 45. Fujii T., Takayasu K., Muramatsu Y., Moriyama N., Wakao F., Kosuge T., Takayama T., Makuuchi M., Yamasaki S., Okazaki N. Hepatocellular carcinoma with portal tumor thrombus: analysis of factors determining prognosis // *Jpn J Clin Oncol*. 1993; 23: 105-109.
 46. Llovet J.M., Bustamante J., Castells A., Vilana R., Ayuso Mdel C., Sala M., Bru C., Rodes J., Bruix J. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials // *Hepatology*. 1999; 29: 62-67.
 47. Urata K., Matsumata T., Kamakura T., Hasegawa K., Sugimachi K. Lipiodolization for unresectable hepatocellular carcinoma: an analysis of 205 patients using univariate and multivariate analysis // *J Surg Oncol*. 1994; 56: 54-58.
 48. Minagawa M., Makuuchi M., Takayama T., Ohtomo K. Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus // *Ann Surg*. 2001; 233: 379-384.
 49. Lange J.F., Leese T., Castaing D., Bismuth H. Repeat hepatectomy for recurrent malignant tumors of the liver // *Surg Gynecol Obstet*. 1989; 169: 119-126.
 50. Kakazu T., Makuuchi M., Kawasaki S., Miyagawa S., Hashikura Y., Kosuge T., Takayama T., Yamamoto J. Repeat hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma // *Hepatogastroenterology*. 1993; 40: 337-341.
 51. Minagawa M., Makuuchi M., Takayama T., Kokudo N. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma // *Ann Surg*. 2003; 238: 703-710.
 52. Lo C.M., Fan S.T., Liu C.L., Chan S.C., Wong J. The role and limitation of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma // *Liver Transpl*. 2004; 10: 440-447.
 53. Makuuchi M., Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan // *Liver Transpl*. 2004; 10: S46-S52.
 54. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R., Andreola S., Pulvirenti A., Bozzetti F., Montalto F., Ammatuna M., Morabito A., Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis // *N Engl J Med*. 1996; 334: 693-699.
 55. Sitzmann J.V., Greene P.S. Perioperative predictors of morbidity following hepatic resection for neoplasm. A multivariate analysis of a single surgeon experience with 105 patients // *Ann Surg*. 1994; 219: 13-17.
 56. Jarnagin W.R., Gonen M., Fong Y., DeMatteo R.P., Ben-Porat L., Little S., Corvera C., Weber S., Blumgart L.H. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade // *Ann Surg*. 2002; 236: 397406; discussion 406-407.
 57. Pringle J.H. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma // *Ann Surg*. 1908; 48: 541-549.
 58. Makuuchi M., Hasegawa H., Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy // *Surg Gynecol Obstet*. 1985; 161: 346-350.
 59. Takayama T., Makuuchi M., Watanabe K., Kosuge T., Takayasu K., Yamazaki S., Hasegawa H. A new method for mapping hepatic subsegment: counterstaining identification technique // *Surgery*. 1991; 109: 226-229.
 60. Gozzetti G., Mazziotti A., Bolondi L., Cavallari A., Grigioni W., Casanova P., Bellusci R., Villanacci V., Labo G. Intraoperative ultrasonography in surgery for liver tumors // *Surgery*. 1986; 99: 523-530.
 61. Franco D., Smadja C., Kahwaji F., Grange D., Kemeny F., Traynor O. Segmentectomies in the management of liver tumors // *Arch Surg*. 1988; 123: 519-522.
 62. Castaing D., Garden O.J., Bismuth H. Segmental liver resection using ultrasound-guided selective portal venous occlusion // *Ann Surg*. 1989; 210: 20-23.
 63. Kosuge T., Makuuchi M., Takayama T., Yamamoto J., Shimada K., Yamasaki S. Long-term results after resection of hepatocellular carcinoma: experience of 480 cases // *Hepatogastroenterology*. 1993; 40: 328-332.
 64. Yamamoto M., Takasaki K., Ohtsubo T., Katsuragawa H., Fukuda C., Katagiri S. Effectiveness of systematized hepatectomy with Glisson's pedicle transection at the hepatic hilus for small nodular hepatocellular carcinoma: retrospective analysis // *Surgery*. 2001; 130: 443-448.
 65. Takasaki K., Kobayashi S., Tanaka S., Saito A., Yamamoto M., Hanyu F. Highly anatomically systematized hepatic resection with Glissonian sheath code transection at the hepatic hilus // *Int Surg*. 1990; 75: 73-77.
 66. Imamura H., Matsuyama Y., Miyagawa Y., Ishida K., Shimada R., Miyagawa S., Makuuchi M., Kawasaki S. Prognostic significance of anatomical resection and desgamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma // *Br J Surg*. 1999; 86: 1032-1038.
 67. Imamura H., Shimada R., Kubota M., Matsuyama Y., Nakayama A., Miyagawa S., Makuuchi M., Kawasaki S. Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients // *Hepatology*. 1999; 29: 1099-1105.
 68. Takayama T., Makuuchi M., Kosuge T., Yamamoto J., Shimada K., Inoue K. Preoperative portal embolization // *Ann Ital Chir*. 1997; 68: 745-750.
 69. Muto Y., Moriwaki H., Ninomiya M., Adachi S., Saito A., Takasaki K.T., Tanaka T., Tsurumi K., Okuno M., Tomita E. et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyphenolic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group // *N Engl J Med*. 1996; 334: 1561-1567.
 70. Lau W.Y., Leung T.W., Ho S.K., Chan M., Machin D., Lau J., Chan A.T., Yeo W., Mok T.S., Yu S.C. et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial // *Lancet*. 1999; 353: 797-801.
 71. Takayama T., Sekine T., Makuuchi M., Yamasaki S., Kosuge T., Yamamoto J., Shimada K., Sakamoto M., Hirohashi S., Ohashi Y. et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial // *Lancet*. 2000; 356: 802-807.
 72. Wu C.C., Ho Y.Z., Ho W.L., Wu T.C., Liu T.J., P'eng F.K. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma: a reappraisal // *Br J Surg*. 1995; 82: 122-126.
 73. Yamasaki S., Hasegawa H., Kinoshita H., Furukawa M., Imaoka S., Takasaki K., Kakumoto Y., Saito H., Yamada R., Oosaki Y. et al. A prospective randomized trial of the preventive effect of pre-operative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma // *Jpn J Cancer Res*. 1996; 87: 206-211.
 74. Izumi R., Shimizu K., Iyobe T., Li T., Yagi M., Matsui O., Nonomura A., Miyazaki I. Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion of Lipiodol containing anticancer drugs in patients with hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. 1994; 20: 295-301.
 75. Lai E.C., Lo C.M., Fan S.T., Liu C.L., Wong J. Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial // *Arch Surg*. 1998; 133: 183-188.
 76. Kawata A., Une Y., Uchikawa M., Wakizaka Y., Namieno T., Hosino J., Kobayashi H. Adjuvant chemoimmunotherapy for hepatocellular carcinoma patients. Adriamycin, interleukin-2, and lymphokine-activated killer cells versus adriamycin alone // *Am J Clin Oncol*. 1995; 18: 257-262.
 77. Ikeda K., Arase Y., Saitoh S., Kobayashi M., Suzuki Y., Suzuki F., Tsubota A., Chayama K., Murashima N., Kumada H. Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor-A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer // *Hepatology*. 2000; 32: 228-232.
 78. Kubo S., Nishiguchi S., Hirohashi K., Tanaka H., Shuto T., Kinoshita H. Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy // *Br J Surg*. 2002; 89: 418-422.
 79. Llovet JM et al. Updated from oral presentation at ASCO 2007, Chicago, IL, USA // *J Clin Oncol*. 2007; 25 (June 20 Suppl.): 1s (Abstract LBA1).