



Гепатоцеллюлярный рак печени. Современные методы диагностики и лечения

Д. м. н., профессор В.И. БОРИСОВ

В статье рассматриваются современные методы диагностики и лечения гепатоцеллюлярного рака печени (ГЦР). Приводятся данные мультицентрового Европейского рандомизированного плацебоконтролируемого исследования SHARP, а также Азиатско-Тихоокеанского исследования по изучению эффективности таргетного препарата сорафениб у больных с ГЦР.

До последнего десятилетия рак печени считался фатальным злокачественным новообразованием [1]. В настоящее время гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) занимает шестое место среди всех злокачественных опухолей и третье место по смертности от рака в мире [2]. В России в 2008 г. было выявлено 6473 случая рака печени. Однако распространенность ГЦР широко варьирует в различных регионах России. Общая заболеваемость ГЦР в России составляет 4,4 случая у мужчин и 1,9 у женщин (на 100 тыс. населения) [3]. В то же время в Центральном регионе России этот показатель составляет 3,5 у мужчин и 1,6 у женщин, в районе Дальнего Востока – 8,4 и 3,5 случаев соответственно, а в Республике Саха возрастает до 17,2 случаев на 100 тыс. населения [4].

ГЦР в большинстве случаев развивается у больных, страдающих циррозом печени. Наиболее частыми причинами развития цир-

роза являются гепатиты В или С, алкогольный цирроз, наследственный гемохроматоз, тирозинемия, а также другие виды хронических заболеваний печени, которые влияют на развитие ГЦР, но ввиду их относительной редкости доля случаев рака, возникающего на их фоне, сравнительно невелика.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что более чем в 80% случаев ГЦР развивается на фоне цирроза печени и является главной причиной смертности у этой группы больных [5].

Эффективная профилактика смертности от ГЦР заключается в устранении влияния на организм факторов риска и, в частности, проведении вакцинации против вирусов В или С, отказе от приема алкоголя, лечении метаболических нарушений, исключении продуктов, содержащих афлатоксины, ведении здорового образа жизни.

Успех в лечении ГЦР может быть достигнут только в случае диагно-

стики заболевания в ранней (бессимптомной) стадии. В связи с этим всем больным циррозом печени следует проводить скрининг для выявления ГЦР в ранней стадии.

До сих пор не имеется достоверных сведений о скорости роста ГЦР. По данным L. Barbara и соавт., двукратное увеличение объема опухоли происходит в течение 2–4 месяцев [6]. Таким образом, учитывая время удвоения опухоли, целесообразно проведение скрининга два раза в год [7].

Для скрининга применяются методики лучевой и серологической диагностики. Из методик лучевой диагностики в настоящее время наиболее часто используется УЗИ брюшной полости, чувствительность которого при ранних стадиях колеблется от 60 до 80% , а специфичность составляет 90% [8]. Для серологической диагностики ГЦР до последнего времени было рекомендовано определение онкомаркера альфафетопroteина (АФП). Однако результаты проспективных клинических исследований, в которых изучалась диагностическая ценность различных методов скрининга, показали: чувствительность АФП составила менее 25%, а специфичность – около 79% [9]. На сегодня установлено, что он является только маркером распространенного ГЦР. В настоящее время вместо

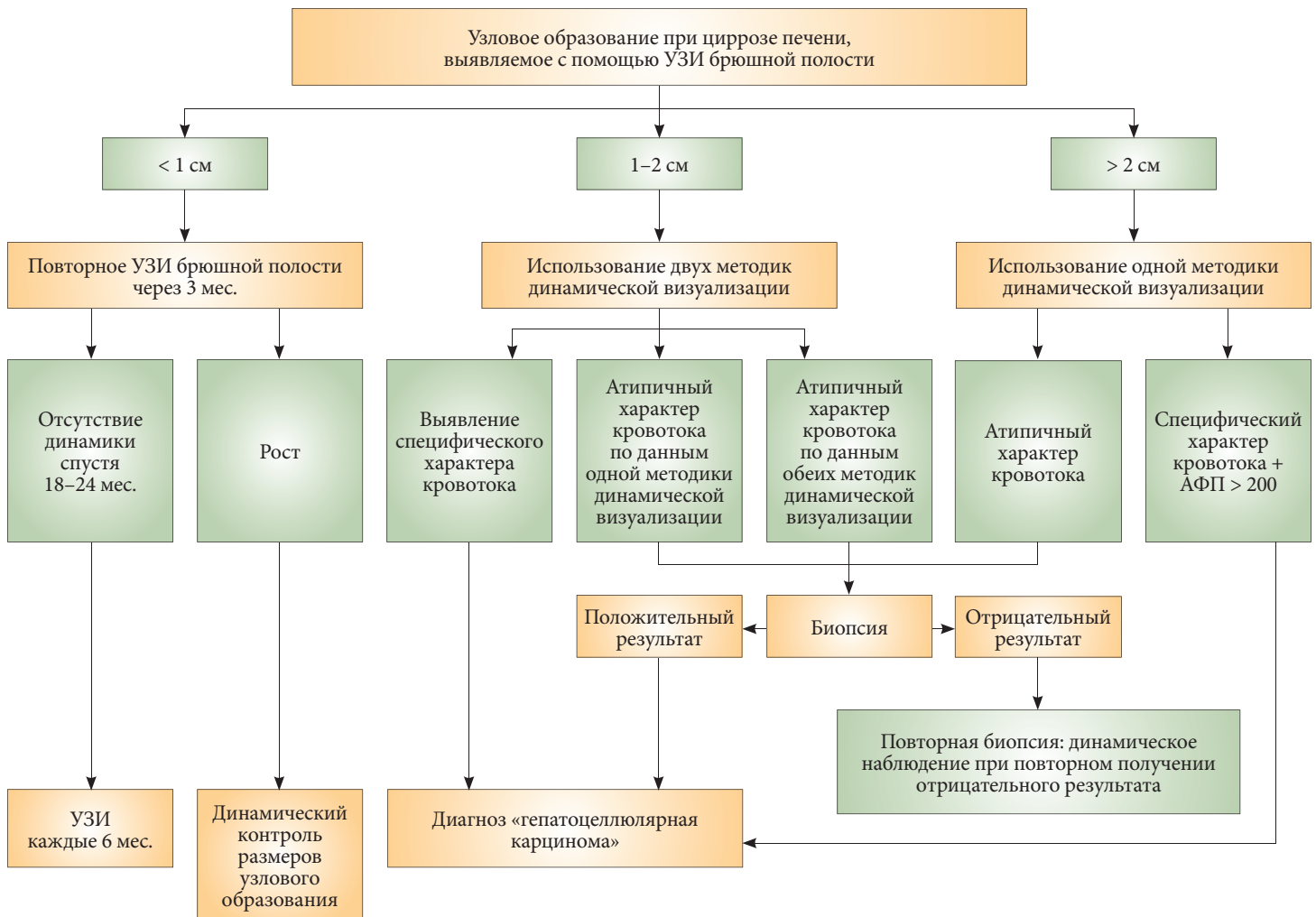


Рис. 1. Диагностический алгоритм при выявлении узлового образования в печени с помощью УЗИ брюшной полости

АФП предложена панель других маркеров, в частности, лектин-реактивная фракция АФП, дезгамма-карбоксипротромбин, глипикан. Тем не менее все предложенные онкомаркеры имеют те же недостатки, что и АФП, и ни один из них не может сравниться с УЗИ в диагностической достоверности [10, 11].

Для диагностики ГЦР следует использовать современные методы, которые применяются в онкологической практике. К ним относятся: УЗИ, спиральная или мультиспиральная РКТ, МРТ, ПЭТ, ПЭТ/КТ-сканирование, ангиография.

На рисунке 1 представлен современный диагностический ком-

плекс при выявлении узлового образования в печени на фоне цирроза [11].

ГЦР имеет некоторые клинические особенности, которые не характерны для солидных опухолей. Так как в большинстве случаев ГЦР диагностируется у больных на фоне цирроза печени, развитие печеночной недостаточности в этой группе больных в значительной степени определяет тактику лечения, его эффективность и выживаемость. Важное прогностическое значение имеет наличие патологической симптоматики, поскольку выбор противоопухолевых препаратов осуществляется с учетом функциональных резервов печени.

За последние 10 лет было предложено несколько систем определения стадии ГЦР, в которых учитывались как распространенность опухоли в печени, так и функциональное состояние органа [5, 13]. Единственной классификацией, принятой клиническими исследователями в этой области, является система BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer staging system), которая учитывает не только клиническую стадию опухоли, но и функциональное состояние печени, наличие патологической симптоматики, а также методы лечения [14]. Кроме того, при использовании данной классификации представляется возможным определить стадии, для каждой из кото-

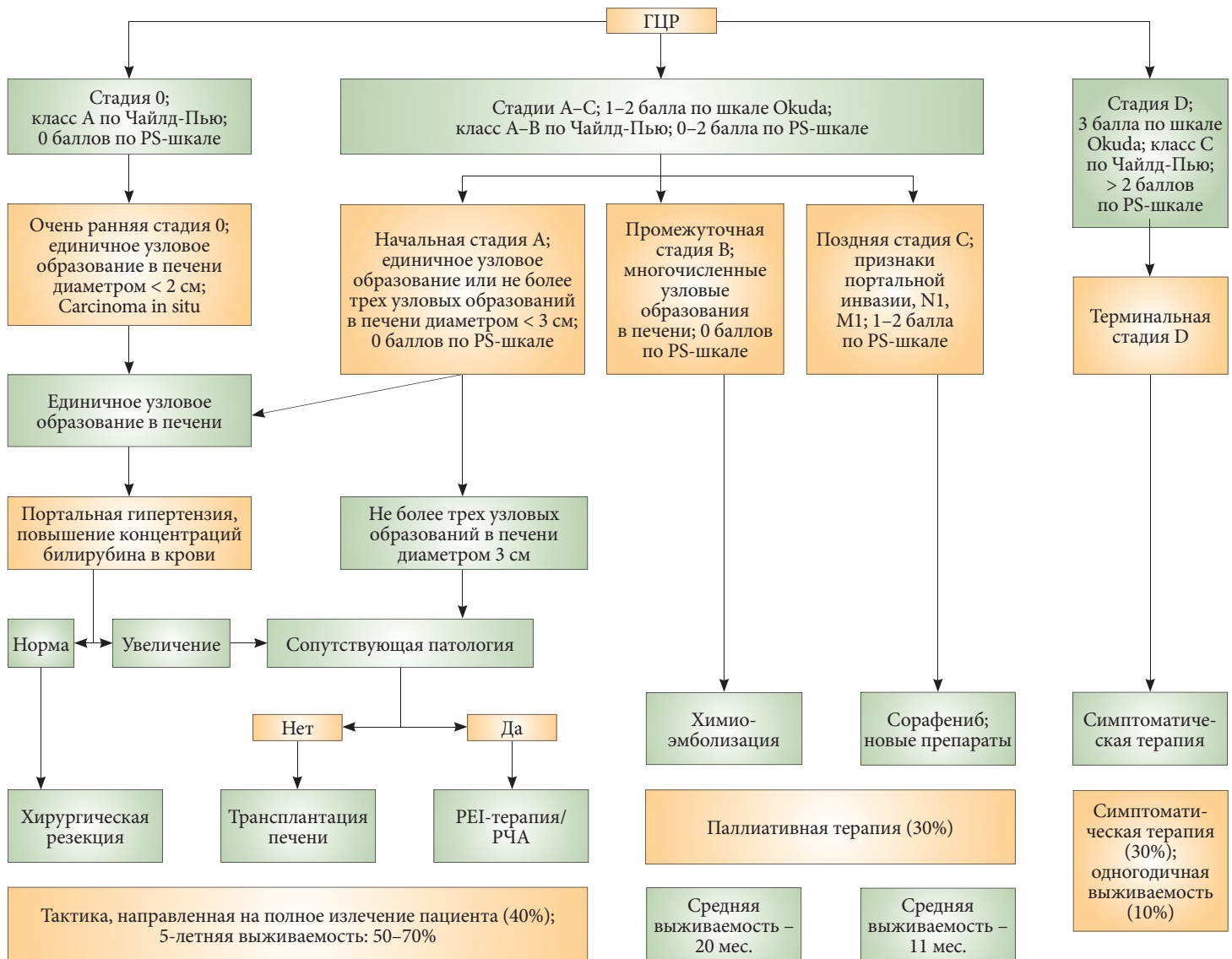


Рис. 2. Система определения стадии онкологического процесса согласно рекомендациям Барселонской клиники лечения рака печени

рых может быть предложен соответствующий алгоритм лечения (рис. 2) [5].

Так, при ранней стадии ГЦР (стадия 0), которая рассматривается как опухоль *in situ* и характеризуется отсутствием патологических проявлений цирроза печени, использование хирургического метода лечения или радиочастотной абляции (РЧА) позволяет добиться показателя 5-летней выживаемости на уровне 80%.

При стадии А, наличии не более трех узловых образований диаметром менее 3 см и отсутствии па-

тологической симптоматики цирроза печени также удается добиться значительных успехов. Выполнение радикальной операции или РЧА приводит к 5-летней выживаемости у 50–75% больных. При промежуточной стадии В, когда выявляются множественные опухолевые образования размером более 3 см и функциональное состояние печени соответствует классу А по Чайлд-Пью, может быть использована химиоэмболизация. Продолжительность жизни у этой группы больных составляет 20 месяцев.

В случаях диагностики ГЦР в стадии С общее состояние больных соответствует средней степени тяжести. В настоящее время единственным методом лечения этой группы больных является лекарственная противоопухолевая терапия.

Терминальная стадия D характеризуется развитием печеночной недостаточности, в этих случаях проводится только симптоматическая терапия. Средняя продолжительность жизни в этой группе больных составляет около 3 месяцев [5].



При одиночном опухолевом узле и отсутствии признаков цирроза наиболее эффективным методом излечения является хирургическая резекция печени [15].

У больных ГЦР в стадии А после хирургических вмешательств при сроках наблюдения свыше 5 лет более чем в 70% случаев диагностируется рецидив заболевания. Оказалось, что у 2/3 больных после операции развиваются метастазы в оставшихся долях печени, а у 30–40% возникает ГЦР de novo [16].

Метастазы, как правило, выявляются в первые два года после резекции печени. Поражение носит мультифокальный характер, что указывает на истинное метастазирование. Появление новообразований в печени при более поздних сроках наблюдения трактуется как развитие опухоли de novo [17].

В связи с высоким риском метастазирования после оперативного лечения были предприняты попытки использования адьювантной терапии.

К настоящему времени изучено несколько видов послеоперационной терапии, в том числе химиоэмболизация, липидолизация, внутрипеченочное облечение, химиотерапия, иммунотерапия [18, 19]. К сожалению, убедительных данных об эффективности адьювантной терапии при ГЦР не получено. В связи с этим послеоперационная терапия при ГЦР не может быть рекомендована в рутинной практике.

В настоящее время в ведущих клиниках мира используется трансплантация печени при ГЦР. Более чем 20-летний мировой опыт показывает: удаление печени, пораженной ГЦР, с последующей трансплантацией донорской печени возможно у ограниченного числа больных [20]. Подобная лечебная процедура оказалась эффективной у больных при одиночном опухолевом узле диаметром до 5 см, при отсутствии признаков прорастания в опухоли кровеносных сосудов и внепеченочной диссеминации. В этих

случаях 4-летняя выживаемость достигается у 75% больных, а частота рецидивирования составляет 8% [21, 22].

Радиочастотная чрескожная абляция является одним из методов выбора лечения больных с начальными стадиями ГЦР при невозможности выполнения резекции печени или при наличии противопоказаний для выполнения трансплантации печени, обусловленных сопутствующими заболеваниями.

Наилучшие клинические результаты при использовании абляции были получены у больных с единичными опухолевыми узлами ГЦР диаметром менее 2 см при нормальной функции печени, особенно в тех случаях, когда достигается полный некроз опухоли [23].

Разрушение опухоли может достигаться различными методами, в частности, путем инстилляций в опухоль химических веществ – этанола или уксусной кислоты, изменения температуры в опухолевых очагах с использованием РЧА и криоабляции. Чрескожное введение этанола позволяет добиться полного некроза опухоли в 80% случаев, когда размер образования не превышает 3 см. Пятилетняя выживаемость в этой группе больных составляет около 50% [24].

Радиочастотная абляция чаще всего используется у больных с ранними стадиями ГЦР, имеющих противопоказания к хирургическому методу лечения.

Метаанализ сравнения эффективности РЧА и инстилляций этанола подтвердил преимущество РЧА в выживаемости при опухолях до 2 см. Пятилетняя выживаемость составила 70% и сопоставима с результатами при хирургической резекции печени [25].

При более распространенном опухолевом процессе в промежуточной стадии В широко используется химиоэмболизация кровеносных сосудов опухоли.

В настоящее время химиоэмболизация является единственным методом, который увеличивает вы-

живаемость у этой группы больных.

В основе трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) лежит воздействие на артериальные сосуды, кровоснабжающие опухолевый очаг ГЦР.

При проведении ТАХЭ выполняется селективная катетеризация печеночной артерии, в которую вводится противоопухолевый препарат в специальной транспортной среде (чаще всего используется липоидол). В результате такой процедуры достигается окклюзия артериальных сосудов. Наиболее часто для химиоэмболизации используются адриамицин (доксорубицин) или цисплатин [26].

При проведении ТАХЭ некроз опухоли достигается более чем у 50% пациентов. Кроме того, у 2% больных регистрируется полная регрессия опухоли, определяемая с помощью КТ и МРТ. Улучшение двухлетней выживаемости отмечено у 20–60% больных [11, 27].

В течение многих лет изучались различные противоопухолевые препараты для лечения ГЦР. Однако ни один из этих препаратов и их сочетания не позволили добиться ни улучшения непосредственных результатов, ни увеличения продолжительности жизни [28].

Успехи в расшифровке механизмов внутриклеточной передачи сигналов в злокачественных клетках позволили разработать новые препараты направленного действия для лечения злокачественных опухолей, в том числе ГЦР.

В настоящее время идентифицированы внутриклеточные белки, участвующие в развитии и прогрессировании ГЦР. К ним относятся: RAS/RAF/MEK/ERK/PI3K/AKT/mTOR; Wnt/B-катенин, сигнальный путь C-MET, сигнальный путь Hedgehog; ангиогенный сигнальный путь; рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR); инсулиноподобный фактор роста (IGF-1); теломераза. В таблице 1 представлены таргетные препараты, которые изучаются при ГЦР.

Онкология



Таблица 1. Таргетные препараты и клиническая фаза изучения при ГЦР

Препарат	Молекулярная мишень	Фаза исследования
Сорафениб	Низкомолекулярный препарат, ингибитор тирозинкиназ (ИТК), ингибитор RAF, VEGFR, PDGFR	III фаза закончена. Разрешен для клинического применения
Эрлотиниб	Низкомолекулярный препарат (ИТК), ингибитор EGFR	II фаза закончена. Неэффективен
Цетуксимаб	Моноклональное антитело (МоАТ), ингибитор EGFR	II фаза не закончена
Лапатиниб	Низкомолекулярный препарат (ИТК), ингибитор HER-2/new	II фаза не закончена
Сунитиниб	Низкомолекулярный препарат (ИТК), ингибитор PDGFR, VEGFR и Kit	II фаза закончена. Достигнут эффект
Эрлотиниб + бевацизумаб	Низкомолекулярный препарат (ИТК), ингибитор EGFR + МоАТ VEGFR	II фаза закончена. Достигнут эффект
Бевацизумаб	МоАТ. Антитело против VEGFR	II фаза закончена. Достигнут эффект
Бортезулиб	Протеосомный ингибитор	II фаза закончена. Отрицательный результат
Нолатрексед	Ингибитор тимидилат-синтетазы	III фаза закончена. Отрицательный результат
T138067	Ингибитор тубулина	III фаза закончена. Отрицательный результат
RAD001 (Эверолимус)	Ингибитор mTOR	I/II фаза не закончена
Бриваниб	Низкомолекулярный препарат. Ингибитор VEGFR-2	II фаза не закончена

В настоящее время единственным препаратом для лечения ГЦР является сорафениб (Нексавар®), относящийся к группе мультикиназных ингибиторов тирозинкиназ). Сорафениб является препаратом с низкомолекулярной массой и высокой биодоступностью. Механизм его действия заключается в блокировании сигнального каскада опухолевой клетки. Он воздействует на сигнальный путь RAf/MEK/ERK путем ингибирования RAf-киназы и различных тирозинкиназ, рецептора VEGF 2-го типа (VEGFR-2), рецептора

тромбоцитарного фактора роста, рецепторов C-Kit. Препарат применяется перорально [29, 30].

Вторая фаза клинических исследований при ГЦР была проведена у 137 больных с сопутствующим циррозом печени класса А или В по Чайлд-Пью. Непосредственный частичный эффект был зарегистрирован у 5% больных. При этом медиана общей выживаемости составила 9,2 месяца, а медиана времени до прогрессирования – 5,5 месяца.

Так как при проведении II фазы клинического исследования

сорафениба при ГЦР включались не только больные с циррозом класса А и В по Чайлд-Пью, был проведен анализ эффективности сорафениба у более тяжелой группы больных с выраженными симптомами функциональной недостаточности печени. Из 137 больных, включенных в исследование, 98 (72%) были отнесены к группе А по Чайлд-Пью и 39 (28%) к группе В. Было отмечено, что общая выживаемость и время до прогрессирования в этих группах имеют существенные различия. Так, общая выживаемость у больных со статусом А составила 9,4 месяца, а в группе В – всего 3,2 месяца. Время до прогрессирования – 4,8 и 3,0 месяца соответственно.

Также в группе В приходилось чаще уменьшать дозу сорафениба – в 31% случаев, по сравнению с 21% в группе А. Из тяжелых токсических реакций наиболее часто встречался ладонно-подошвенный синдром, который наблюдался у 30% группы В и в 13% случаев в группе А [31].

Полученные результаты II фазы клинического изучения сорафениба при ГЦР легли в основу большого мультицентрового Европейского рандомизированного плацебоконтролируемого исследования SHARP. Рандомизация проводилась в соотношении 2:1. Сорафениб назначался по 400 мг перорально дважды в день, лечение проводилось до прогрессирования заболевания. В исследование было включено 602 больных, из них 299 пациентов получали сорафениб и 303 пациента – плацебо. Критериями включения больных были: общий статус по шкале ECOG не выше 2 баллов, функция печени по Чайлд-Пью – класс А, отсутствие предшествующей системной химиотерапии. Основными показателями эффективности сорафениба являлись общая выживаемость, время до появления симптомов прогрессирования опухоли. Вторичными параметрами были время до прогрессирования, контроль заболевания и переноси-



мость препарата. Во втором промежуточном анализе было принято решение о прекращении исследования в связи со статистически значимым увеличением показателей общей выживаемости в группе больных, получавших сорафениб; больные группы плацебо были переведены на лечение сорафенибом. Общая выживаемость составила 10,7 месяца у больных, леченных сорафенибом, и 7,9 месяца в группе плацебо (HR = 0,69; 95% ДИ = 0,55–0,87; $p < 0,001$).

Таким образом, отмечается снижение риска смерти на 31% в группе больных, получавших сорафениб. Одногодичная выживаемость наблюдалась в 44% и 33% случаев в группе сорафениба и плацебо соответственно [32]. Результаты общей выживаемости представлены на рисунке 3 [33]. Сорафениб также статистически значимо удлиняет медиану времени до прогрессирования. В сравнимых группах она составила 5,5 и 2,8 месяца (HR = 0,58; 95% ДИ = 0,45–0,74; $p < 0,001$). Контроль заболевания был выше в группе больных, получавших сорафениб, – 43% против 32% на плацебо ($p = 0,002$). Показатели времени до появления клинической симптоматики и прогрессирования заболевания не различались в обеих группах больных.

Анализ эффективности сорафениба в различных группах больных показал, что препарат наиболее эффективен у больных с ECOG 0 при отсутствии макроскопической инвазии сосудов печени и экстрапеченочных зон опухолевого поражения. На рисунке 4 показаны преимущества сорафениба в зависимости от различных факторов развития болезни [33]. Эффективность сорафениба значительно выше в так называемой благоприятной группе больных, у которой отсутствуют общие проявления болезни, не выявляется вовлечения в опухолевый процесс кровеносных сосудов и отсутствуют внепеченочные опухолевые поражения.

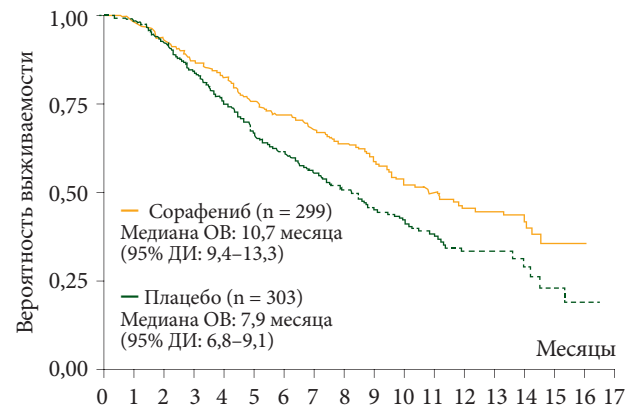
Сорафениб хорошо переносится больными. При применении со-

рафениба наиболее часто встречались тяжелые токсические реакции III/IV степени в виде ладонно-подошвенного синдрома и диареи, которые были отмечены в 8% случаев. Отмена сорафениба и плацебо в связи с развитием побочных реакций имела место в 38 и 37% случаев соответственно. В другом аналогичном Азиатско-Тихоокеанском исследовании участвовало 226 больных ГЦР. Рандомизация производилась в соотношении 2:1 (сорафениб/плацебо). Однако критерии включения больных в этом исследовании значительно отличались от исследования SHARP.

В Азиатско-Тихоокеанском исследовании преимущественно участвовали больные, у которых был диагностирован гепатит В, – 73% (для сравнения: в исследовании SHARP этот показатель составил 18%). Кроме того, статус по ECOG 1–2 также чаще наблюдался в азиатской группе – 74% против 46% в европейской группе. Экстрапеченочные проявления болезни были диагностированы у большего числа больных – 69 и 31% соответственно. Общая выживаемость была значительно меньше и составила 6,5 месяца по сравнению с 10,7 месяца в европейском исследовании. Сравнительный анализ токсичности сорафениба показал, что у больных с нарушенной функцией печени в группе В по Чайлд-Пью значительно чаще приходилось редуцировать дозу препарата – 31% против 21% в группе А. Кроме того, ладонно-подошвенный синдром также чаще наблюдался у больных в группе В, чем в группе А, – 30 и 13% соответственно. Чаще фиксировалось повышение билирубина, развитие асцита и энцефалопатии у больных с циррозом класса В по Чайлд-Пью [32].

В таблице 2 представлены данные эффективности сорафениба по сравнению с плацебо в Европейском и Азиатско-Тихоокеанском исследованиях [31, 32].

Авторы объясняют снижение эффективности сорафениба в азиатской группе больных тем, что в ис-

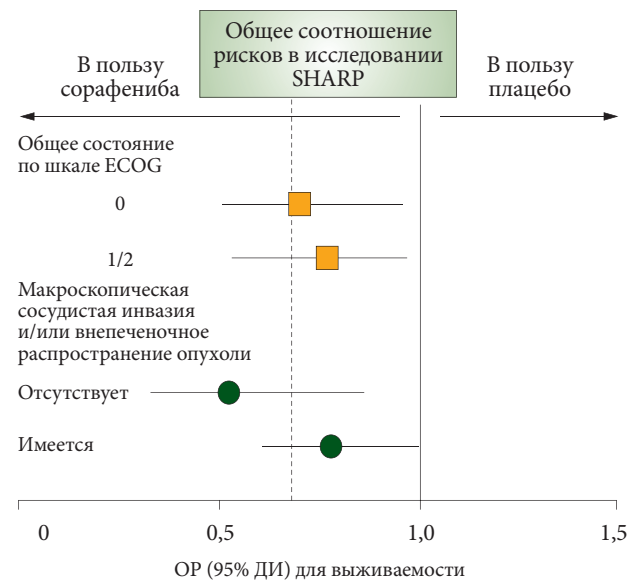


Количество пациентов в группах

Сорафениб	299	290	270	249	234	213	200	172	140	111	89	68	48	37	24	7	1	0
Плацебо	303	295	272	243	217	189	174	143	108	83	69	47	31	23	14	6	3	0

Анализ общей выживаемости методом Каплана-Мейера. ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; ОВ – общая выживаемость. ОР: 0,69 (95% ДИ: 0,55–0,87); $p < 0,001$.

Рис. 3. Выживаемость больных ГЦР, получавших сорафениб или плацебо, в исследовании III фазы SHARP



Общая выживаемость в исследовании SHARP в зависимости от общего состояния по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), наличия/отсутствия макроскопической сосудистой инвазии и/или внепеченочного распространения опухоли. ДИ – доверительный интервал; Р – отношение рисков.

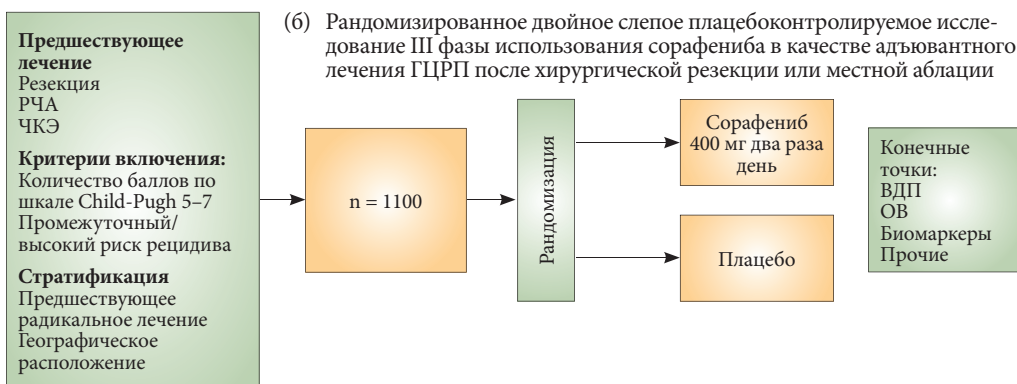
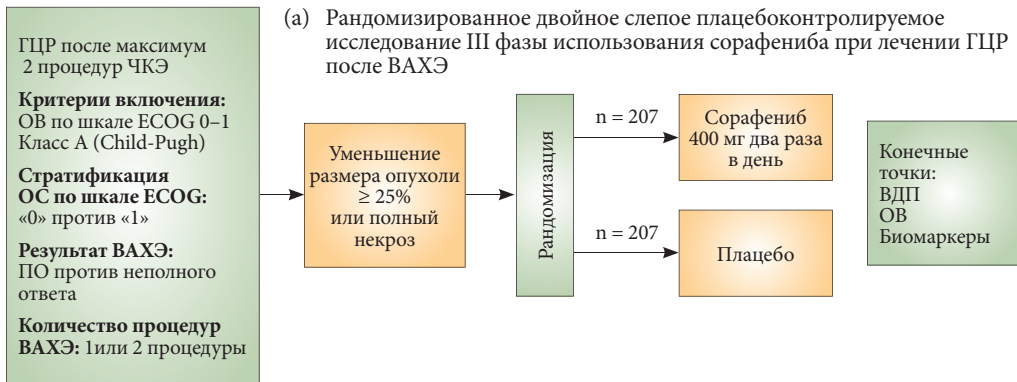
Рис. 4. Эффективность сорафениба в исследовании SHARP



Таблица 2. Сравнение эффективности сорафениба в Европейском и Азиатско-Тихоокеанском исследованиях

Конечные точки	Рандомизационные группы	Исследование SHARP (n= 602)			Азиатско-Тихоокеанское исследование (n = 226)		
		Медиана (месяцы)	Отношение рисков (95% ДИ)	Значение p	Медиана (месяцы)	Отношение рисков (95% ДИ)	Значение p
ОВ	Сорафениб Плацебо	10,7 7,9	0,69 (0,55–0,87)	< 0,001	6,5 4,2	0,68 (0,50–0,93)	0,014
ВДСП	Сорафениб Плацебо	4,1 4,9	1,08 (0,88–1,31)	НД	3,5 3,4	0,90 (0,67–1,22)	НД
ВДП	Сорафениб Плацебо	5,5 2,8	0,58 (0,45–0,74)	< 0,001	2,8 1,4	0,57 (0,42–0,79)	< 0,001

ДИ – доверительный интервал; НД – не достоверно; ОВ – общая выживаемость; SHARP – Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Randomized Assessment Protocol; ВДП – время до прогрессирования опухоли; ВДСП – время до симптомного прогрессирования.



следование были включены преимущественно пациенты, страдающие гепатитом В, при котором больше поражаются гепатоциты, что приводит к более выраженному нарушению функции печени, более тяжелому общему состоянию, а также распространению опухолевого процесса за пределы первичного очага в печени. Таким образом, сорафениб на сегодняшний день остается пока единственным эффективным препаратом при ГЦР. В настоящее время запланированы исследования по изучению эффективности сорафениба в нео- и адъювантном режимах лечения ГЦР (рис. 5) [33].

Заключение

Сорафениб (Нексавар®) является единственным противоопухолевым препаратом, эффективным при ГЦР. Применение его в клинической практике позволило достичь выраженного эффекта у больных с ГЦР, ранее считавшимся резистентным ко всем лекарственным средствам, используемым в онкологии. Дальнейшие успехи в области молекулярно-генетических исследований, расшифровке механизмов сигнальных путей передачи информации в опухолевых клетках позволяют надеяться на излечение этой болезни, еще несколько лет назад считавшейся неизлечимой. ☹️

Продолжающееся исследование III фазы по использованию сорафениба в качестве адъювантной терапии (а) после ВАХЭ (SPACE) и (б) после хирургической резекции либо местной абляции (STORM) опухоли. ПО – полный ответ опухоли на лечение; ОВ – общая выживаемость; ЧКЭ – чрезкожное введение этанола; РЧА – радиочастотная абляция; БРВ – безрецидивная выживаемость; SPACE – Sorafenib or Placebo in Combination with TACE; STORM – Sorafenib as Adjuvant Treatment in the Prevention of Recurrence of Hepatocellular Carcinoma; ВАХЭ – внутриартериальная химиоэмболизация; ВДП – время до прогрессирования.

Рис. 5. Текущие рандомизированные исследования по изучению эффективности сорафениба в нео- и адъювантном периодах лечения ГЦР

Литература
→ С. 72