



Х.Ц.ШПАНГЕНБЕРГ, д.м.н., профессор, Р.ТИММЕ, д.м.н., профессор,
Отделение внутренних болезней №2 Университетской клиники г. Фрайбурга, Германия

Гепатоцеллюлярная карцинома

Одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований в мире является гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), а самая частая причина ГЦК в западных странах, наряду с хроническими вирусными гепатитами, врожденными заболеваниями печени, неалкогольным стеатогепатитом и химическими канцерогенами, — алкогольная гепатопатия. Основу диагностики ГЦК составляют гистопатологические и визуализирующие исследования. Радикальные методы лечения представлены резекцией и по показаниям трансплантацией печени. Однако, учитывая стадию заболевания, степень снижения печеночной функции и сопутствующую патологию, > 80% больных к моменту постановки диагноза ГЦК неоперабельны. В настоящее время доступны хирургические и нехирургические методы лечения, в т.ч. локально-интервенционные и медикаментозные, позволяющие существенно увеличить продолжительность жизни или свободный от рецидива период, а в отдельных случаях даже привести к полному исцелению больного.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, этиология, диагностика, трансплантация печени, нехирургические методы лечения

Гепатоцеллюлярная карцинома — пятая по частоте встречаемости и третья среди причин смерти от онкологических заболеваний опухоль с распространенностью около 1 млн случаев в год [19]. Заболеваемость колеблется от 2/100 000 человек в год в Европе и до 30/100 000 человек в год в эндемичных по вирусным гепатитам В и С регионах (Юго-Восточная Азия и Африка) [1]. Мужчины страдают в 4–10 раз чаще женщин. Самой частой причиной ГЦК в западных странах, наряду с хроническими вирусными гепатитами В, С и D, врожденными заболеваниями печени (гемохроматоз, дефицит α 1-антитрипсина и др.) и химическими канцерогенами (афлатоксин В1 и др.), является алкогольная гепатопатия [22, 26]. К факторам риска развития ГЦК также относят состояние инсулинрезистентности (сахарный диабет), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и избыточный вес у мужчин (табл. 1) [23]. Следует отметить, что вероятность ГЦК на фоне НАСГ повышена вне зависимости от наличия цирроза печени [9]. Любой пациент с хронической гепатопатией или циррозом печени находится в группе высокого риска ГЦК. При циррозе печени ГЦК выявляют у 2–60% пациентов.

■ При циррозе печени
ГЦК выявляют
у 2–60% пациентов.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

Обнаружены мутации в генах, отвечающих за репарацию ДНК, контроль клеточного цикла, апоптоз, супрессию роста, а также межклеточные взаимодействия и трансдукцию сигнала.

Любой из этих механизмов наблюдается не у каждого больного. Они чередуются от случая к случаю, так что ГЦК является крайне гетерогенной опухолью [8]. Вследствие этого до сих пор не разработан молекулярно-генетический тест для диагностики и раннего выявления ГЦК.

■ ДИАГНОСТИКА

Согласно рекомендациям Американской ассоциации исследований печени диагноз ГЦК может быть поставлен без гистологии только на основании данных визуализирующих методов. Для этого должен быть описан по меньшей мере один очаг размером > 1 см с артериальной гиперваскуляризацией и феноменом венозного вымывания контраста.

■ Оперативное лечение
показано лишь
10–30% больных ГЦК.

Приемлемыми радиологическими методами являются исключительно МРТ и 4-фазная МСКТ (рис. 1) [4].

Рентгенологическое заключение у лиц с образованиями печени без цирроза может быть ошибочным. В таких случаях чаще встречаются доброкачественные гиперваскуляризированные опухоли, поэтому для подтверждения диагноза целесообразно проведение биопсии. При очагах < 1 см требуется УЗИ-контроль в динамике каждые 3 месяца.

Определения опухолевых маркеров, согласно международным рекомендациям, не требуется ни при наблюдении пациентов высокого риска, ни при уточнении диагноза ГЦК [3]. Альфа-фетопrotein (АФП), широко распространенный в клинической практике по всему миру, имеет ограниченную чувствительность и специфичность ГЦК (39–64% и 76–91%). АФП > 50–100 нг/мл или более низкий, но медленно растущий его уровень крайне подозрителен в отношении наличия ГЦК. Значения > 100 нг/мл свидетельствуют о высокой ве-

Рисунок 1. Алгоритмы диагностики ГЦК (модиф. из [4])

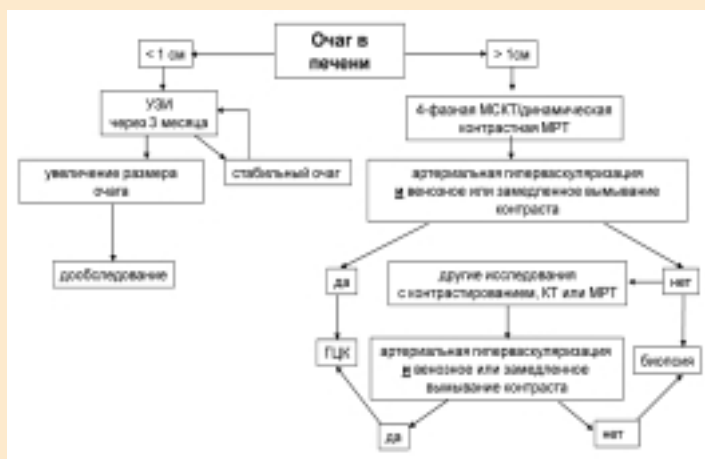


Таблица 1. Факторы риска гепатоцеллюлярной карциномы

Патологические	Хронические заболевания печени, цирроз печени, неонатальный гепатит
Инфекционные	Вирусный гепатит В, С или D
Алиментарные	Хроническое злоупотребление алкоголем, афлатоксин В1, избыток железа, сахарный диабет, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)
Генетические	Врожденный гемохроматоз, дефицит α 1-антитрипсина, болезнь Вильсона — Коновалова, поздняя кожная порфирия — Porphyrria cutanea tarda (хроническая печеночная порфирия), врожденная тирозинемия
Гормональные	Оральные контрацептивы, анаболические стероиды, гипертестостеронемия
Иные	Никотин, винилхлорид, неорганические соединения мышьяка, применение торотраста, возраст > 50 лет, мужской пол

роятности и при соответствующих результатах визуализирующих исследований подтверждают ГЦК. Специфичность АФП зависит от причины гепатопатии и у HBsAg-позитивных пациентов выше (78%), чем у HBsAg-негативных лиц (50%). Уровень АФП тесно коррелирует с размерами ГЦК. В качестве онкомаркеров можно использовать фракцию АФП — «АФП-L3» и дез-гамма-карбоксипротромбин, более чувствительные и специфичные, чем АФП, но пока не вошедшие в практику [25].

СКРИНИНГ

Скрининг ГЦК базируется исключительно на визуализирующих методах. У пациентов высокого риска скрининг-стратегия предусматривает УЗИ печени каждые 6 месяцев. Определение АФП не рекомендуется [3].

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

В настоящее время не существует единой международной классификации ГЦК. Используемая большинством онкологов

TNM-классификация обладает при ГЦК низкой клинической релевантностью. В 1985 г. Okuda предложил разделение ГЦК на стадии, помимо распространенности опухоли учитывающее и печеночную функцию [18]. Llovet и соавт. из Барселоны в конце 1990-х гг. разработали так называемую BCLC-классификацию (табл. 2) [13], с помощью которой можно оценивать прогноз и проводить поэтапное лечение ГЦК (рис. 2). Данная классификация имеет международную валидизацию, и предпочтительнее использовать именно ее (Okuda, CLIP, TNM) [16].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Оперативное лечение показано лишь 10—30% больных ГЦК. Индивидуальные границы резектабельности складываются из необходимой радикальности вмешательства и достаточной послеоперационной функции печени, обеспечиваемой остатком паренхимы. В связи с этим ключевым моментом при определении тактики лечения служит степень цирротического поражения печени. При циррозе Child-A-стадии рекомендована резекция не более 50%, а при Child-B-циррозе — до 25% паренхимы. Даже в случае гистологически верифицированной R0-резекции вероятность рецидива у пациентов с циррозом чрезвычайно высока — 62—100% в течение 5 лет. Самой частой причиной ранних рецидивов является наличие внутрипеченочных метастазов, а поздних — мультицентричность опухоли, т.е. синхронное или последовательное возникновение нескольких опухолей [20].

Трансплантация печени позитивно влияет на прогноз пациентов с циррозом и небольшой

ГЦК. Отбор кандидатов осуществляют по так называемым миланским критериям [17]. Основным условием является наличие единственной опухоли размером до 5 см или до 3 очагов не более 3 см. Расширенные показания Калифорнийского университета (UCSF) включают единичные опухоли до 6,5 см или множественные до 4,5 см. Использование миланских критериев сопряжено с лучшими отдаленными результатами (5-летняя выживаемость, 70%). При несоблюдении требований к размерам опухоли 5-летняя выживаемость составляет < 35% [7].

НЕХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Локальная абляция. Методы чрескожной абляции предназначены для пациентов с ГЦК на ранней стадии по классификации BCLC [3]. Помимо алкоголизации (PEI) в ГЦК может вводиться уксусная кислота или горячий раствор поваренной соли. В течение последнего десятилетия в качестве альтернативы химическому некрозу разработаны различные методики термического воздействия: радиочастотная абляция (РЧА), высокочас-

тотная термотерапия (НТТ), а также лазерная термотерапия (ЛТТ). Все эти чрескожные манипуляции высокоэффективны, технически просты и сопровождаются низким риском осложнений. Как правило, для полной абляции ГЦК достаточно одного вмешательства. При небольших размерах опухоли (до 3 очагов < 3 см) вероятность успеха составляет 80%, а 5-летняя выживаемость — 40–70%. При более крупных опухолях (3–5 см) ремиссии добиваются примерно у 50% пациентов.

Метаанализ результатов нескольких рандомизированных исследований показал, что 3-летняя выживаемость после РЧА лучше, чем после РЕИ [6]. Оба метода сравнимы лишь в отношении ГЦК < 2 см, причем размер зоны некроза легче прогнозировать при РЧА. В связи с этим стандартом локальной интервенции признана РЧА. При маленьких опухолях локальная абляция по эффективности сопоставима с хирургической резекцией [24].

Трансплантация печени — один из лучших методов лечения ГЦК, т.к. одновременно решается проблема и с опухолью, и с фоновым предраковым состоянием, таким как цирроз. Прогноз больных зависит от времени нахождения в листе ожидания. При прогрессирующем течении ГЦК к моменту подхода очереди на пересадку она зачастую уже не может быть выполнена. Различные исследования указывают на то, что с помощью чрескожной абляции период ожидания может быть увеличен без негативного влияния на прогноз после трансплантации.

Трансартериальная интервенция. Трансартериальная химиоэмболизация (ТАЕ, ТАСЕ) или трансартериальная гемоперфузия (ТАС) даже в случае превосходных результатов однократных или повторных ТАСЕ являются паллиативной мерой. Через катетер в снабжающую опухоль ветвь печеночной артерии вводят смесь раствора химиопрепарата с эмульсией липио-дола, которая вследствие проходящей окклюзии сосуда задерживается преимущественно раковыми клетками. На эффективность терапии не влияет выбор химиопрепарата (митомин, доксорубин или эпирубин) и окклюдизирующего вещества. Успех ТАСЕ зависит от печеночной функции [Child A], отсутствия инвазии в сосуды и экстрапеченочных метастазов [14].

Новую эру трансартериальной интервенции

открывает использование «выделяющих лекарственных средства шариков» («drug-eluting-beads», DEB-TACE) — нерассасывающихся нагруженных химиотерапевтическим препаратом гидрогелевых сфер. Преимущество перед классической ТАСЕ заключается в замедленном высвобождении и более высокой

внутриопухолевой концентрации цитостатика. В рандомизированном контролируемом исследовании 2 фазы через 6 месяцев от начала лечения (первичная конечная точка) не было обнаружено достоверных различий между классической ТАСЕ и DEB-TACE. Тем не менее в группе пациен-

тов, которым назначались «drug-eluting-beads», зафиксировано больше случаев ответа опухоли на лечение (63 vs 52%), а также отмечена менее выраженная гепатотоксичность [11].

В ряде исследований изучалась комбинация ТАСЕ с локальной абляцией. Есть данные, что предшествующая абляции

■ Специфичность АФП зависит от причины гепатопатии и у HBsAg-положительных пациентов выше (78%), чем у HBsAg-негативных лиц (50%).

Рисунок 2. BCLC: план лечения [2]

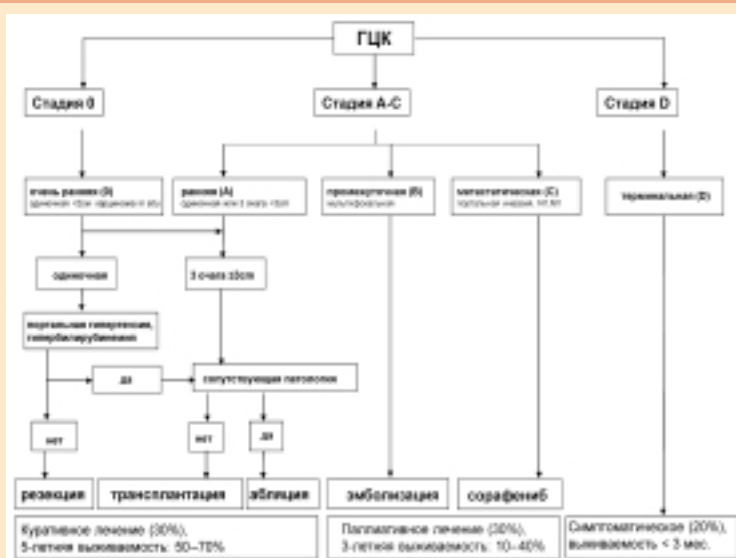


Таблица 2. BCLC-классификация по Llovet и соавт. [13]

Стадия	Общее состояние (performance status)	Опухоль	Okuda	Функция печени
A: ранняя				
A1	0	одиночная	I	(-) портальная гипертензия, (-) гипербилирубинемия, (+) портальная гипертензия,
A2	0	одиночная	I	(-) гипербилирубинемия, (+) портальная гипертензия, (+) гипербилирубинемия, Child-Pugh — A-B
A3	0	одиночная	I	
A4	0	3 очага, < 3 см	I—II	
B: промежуточная	0	множественные крупные очаги	I—II	Child-Pugh — A-B
C: метастатическая	1—2	инвазия в сосуды, отдаленные метастазы	I—II	Child-Pugh — A-B
D: терминальная	3—4	все		Child-Pugh — C

Примечание. Стадии A, B: соответствие всех критериев; стадия C: соответствие общего состояния и характеристик опухолевого процесса; стадия D: наличие по меньшей мере одного критерия.

ТАСЕ увеличивает объем и полноту некроза опухоли. Недавно проведенный метаанализ 10 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил снижение частоты рецидивов через 1, 2 и 3 года после комбинированной терапии [27]. В отдельных случаях, особенно пациентам с ГЦК > 3 см, такие результаты позволяют рекомендовать комбинацию ТАСЕ с аблацией.

Согласно данным, полученным на 83 пациентах с ГЦК, комбинация ТАСЕ с правастатином увеличивает продолжительность жизни больных с 9 до 18 месяцев [10]. Однако этот факт до сих пор не подтвержден ни в одном другом крупном исследовании. Еще одна перспективная комбинация — ТАСЕ и сорафениб — в настоящее время проходит испытания 3 фазы.

Трансартериальная лучевая терапия. Особым вариантом трансартериальной интервенции является введение ¹³¹Йод-липидола или микросфер с ⁹⁰иттрием (селективная внутренняя лучевая терапия — SIRT). Источник β-излучения ⁹⁰иттрий наносится на микросферы из искусственной смолы (SIR-Spheres®) или стеклянные микросферы (TeraSpheres®), причем последние, ввиду низкого эмболического эффекта, могут использоваться и при тромбозе воротной вены. SIRT ведет

к уменьшению размеров опухоли и в ряде случаев делает возможным проведение вторичного хирургического лечения (резекции или трансплантации) [12]. Данный метод по сравнению с классической ТАСЕ отличается лучшей стабилизацией состояния и меньшей токсичностью [21]. Так как доказательная база по SIRT базируется на данных ретроспективных исследований, ее место в терапии ГЦК точно не установлено.

Медикаментозная терапия. Для большинства системных химио- и антигормональных препаратов (октреотид, тамоксифен, интерферон) не выявлено значимого влияния на продолжительность жизни. Достоверное улучшение прогноза при метастатической ГЦК (выживаемость 10,7 vs 7,9 месяца) впервые продемонстрировано на 602 пациентах с циррозом печени (Child-A) для сорафениба [15]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании сорафениб назначался в дозе 800 мг/сут. Побочные явления были переносимыми. У 71% пациентов на сорафенибе по сравнению с 61% больных, получавших плацебо, была отмечена стабилизация роста опухоли. Результаты данного исследования подтверждены азиатским исследованием 3 фазы [5]. Все это позволило отнести сорафениб к препаратам выбора при метастатической ГЦК (стадия С по BCLC).



ЛИТЕРАТУРА

1. Bosch Fx., Ribes J., Diaz M. et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127: S. 5—16.
2. Bruix J., Llovet Jm. Major achievements in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2009; 373: 614—616.
3. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208—1236.
4. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 53: 1020—1022.
5. Cheng AL, Kang Yk., Chen Z. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25—34.
6. Cho Yk., Kim Jk., Kim My. et al. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009; 49: 453—459.
7. Decaens T., Roudot-Thoraval F., Hadni-Bresson S. et al. Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transpl* 2006; 12: 1761—1769.
8. El-Serag Hb., Rudolph Kl. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557—2576.
9. Ertle J., Dechene A., Sowa Jp. et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 128: 2436—2443.
10. Kawata S., Yamasaki E., Nagase T. et al. Effect of pravastatin on survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *Br J Cancer* 2001; 84: 886—891.
11. Lammer J., Malagari K., Vogl T. et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33: 41—52.
12. Lewandowski Rj., Kulik Lm., Riaz A. et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant* 2009; 9: 1920—1928.
13. Llovet Jm., Bru C., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329—338.
14. Llovet Jm., Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429—442.
15. Llovet Jm., Ricci S., Mazzaferro V. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378—390.
16. Marrero Ja., Kudo M., Bronowicki Jp. The challenge of prognosis and staging for hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 15 Suppl 4: 23—33.
17. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R. et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693—699.
18. Okuda K., Ohtsuki T., Obata H. et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56: 918—928.
19. Parkin Dm., Bray F., Ferlay J. et al. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94: 153—156.
20. Rahbari Nn., Mehrabi A., Mollberg Nm. et al. Hepatocellular carcinoma: current management and perspectives for the future. *Ann Surg* 253: 453—469.
21. Salem R., Lewandowski Rj., Kulik L. et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 140: 497—507 e492.
22. Sanyal Aj., Yoon Sk., Lencioni R. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. *Oncologist* 15 Suppl 4: 14—22.
23. Siddique A., Kowdley Kv. Insulin resistance and other metabolic risk factors in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 15: 281—296.
24. Spangenberg Hc., Mohr L., Blum He. [Regional therapy of liver tumors]. *Internist (Berl)* 2007; 48: 40—45.
25. Spangenberg Hc., Thimme R., Blum He. Serum markers of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 385—390.
26. Venook Ap., Papandreou C., Furuse J. et al. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist* 15 Suppl 4: 5—13.
27. Wang W., Shi J., Xie Wf. Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int* 30: 741—749.