

ГЛАВА 13 ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК (C22.0)

13.1. МЕЖДУНАРОДНАЯ ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ (2019, 5-е издание) (таблица 1)

Таблица 1. Международная гистологическая классификация, 2019 г.

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
Доброкачественные гепатоцеллюлярные опухоли	
Гепатоцеллюлярная аденома	8170/0
HNF1A-инактивированная гепатоцеллюлярная аденома	
Воспалительная гепатоцеллюлярная аденома	
В-catenin-активированная гепатоцеллюлярная аденома	
В-catenin-активированная воспалительная гепатоцеллюлярная аденома	
Фокальная нодулярная гиперплазия (без кода)	
Злокачественные гепатоцеллюлярные опухоли и их предшественники	
Гепатоцеллюлярная карцинома NOS	8170/3
Гепатоцеллюлярная карцинома, фиброламельлярная	8171/3
Гепатоцеллюлярная карцинома, скirrosная	8172/3
Гепатоцеллюлярная карцинома, светлоклеточная	8174/3
Гепатоцеллюлярная карцинома,	
Гепатоцеллюлярная карцинома, макротрабекулярная массивная	
Гепатоцеллюлярная карцинома, хромофобная	
Гепатоцеллюлярная карцинома (богатая нейтрофилами)	
Гепатоцеллюлярная карцинома (богатая лимфоцитами)	
Гепатобластома NOS	8970/3

13.2. КЛАССИФИКАЦИЯ TNM (8-е издание, 2017 г.)

13.2.1. T – первичная опухоль:

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – одиночная опухоль ≤ 2,0 см или > 2,0 см без сосудистой инвазии;

T1a – одиночная опухоль ≤ 2,0 см;

T1b – одиночная опухоль > 2,0 см без сосудистой инвазии;

T2 – одиночная опухоль > 2,0 см с сосудистой инвазией или множественные опухоли ≤ 5 см;

T3 – множественные опухоли, как минимум одна из которых > 5 см;

T4 – одиночная или множественные опухоли любого размера с инвазией крупных ветвей воротной или печеночных вен, или инвазией в соседние органы, исключая желчный пузырь, или прорастание висцеральной брюшины.

13.2.2. N – регионарные лимфатические узлы:

Nx – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – есть поражение регионарных лимфоузлов (лимфоузлов ворот печени, вдоль НПВ, вдоль общей печеночной артерии).

13.2.3. M – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – есть отдаленные метастазы.

13.2.4. Патологическая классификация pTNM.

Категории pT, pN соответствуют категориям T и N.

pN0 – гистологическое заключение о состоянии регионарных лимфоузлов должно быть основано на исследовании не менее 3-х лимфатических узлов. Группировка по стадиям отражена в таблице 2.

Таблица 2. Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия IIIA	T3	N0	M0
Стадия IIIB	T4	N0	M0
Стадия IVA	Любая T	N1	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

Гистологическая градация:

Gx – степень дифференцировки не может быть установлена;

G1 – хорошо дифференцированная;

G2 – умеренно дифференцированная;

G3 – низкодифференцированная;

G4 – недифференцированная.

13.3. ДРУГИЕ КЛАССИФИКАЦИИ

Классификация степени тяжести цирроза печени по Child – Pugh

Для определения тактики лечения пациентов только TNM стадирования недостаточно, обусловлено наличием сопутствующих заболеваний печени и, в част-

ности, цирроза печени у большинства пациентов ГЦР. Общепризнанная классификация Child – Pugh позволяет установить тяжесть цирроза печени (таблица 3).

Цирроз печени, частое сопутствующее заболевание ГЦР, которое определяет переносимость основных методов лечения (хирургического, лекарственного, лучевого) вплоть до невозможности проведения, негативно и конкурентно с основным заболеванием влияет на общую выживаемость.

Таблица 3. Классификация степени тяжести цирроза печени по Child – Pugh

Параметр	Количество баллов		
	1	2	3
Асцит	отсутствует	незначительный	умеренный
Билирубин, мг/дл	≤ 2	2–3	> 3
Альбумин, г/дл	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Протромбиновое время: секунды до реакции	1–3	4–6	> 6
МНО	< 1,8	1,8–2,3	> 2,3
Энцефалопатия	нет	грейд 1–2	грейд 3–4

Интерпретация:

5–6 баллов – А класс (легко компенсированное заболевание);

7–9 баллов – Б класс (значительные нарушения функции);

10–15 баллов – класс С (декомпенсированное заболевание).

Барселонская система стадирования рака печени (BCLC) – наиболее часто используемая классификация ГЦР (рисунок 1), которая учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояние печени, объективное состояние пациента и предполагаемую эффективность лечения (ОВ – общая выживаемость; ОС – объективный статус по шкале ECOG; ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация).

Стадии по BCLC, равно как прогноз заболевания и тактика лечения, могут меняться при прогрессировании заболевания либо эффективном лечении. Важная особенность этой классификации в том, что в ней предложен алгоритм лечения в зависимости от стадии заболевания.

Очень ранняя стадия (BCLC 0) – солитарная опухоль печени < 2 см в диаметре.

Ранняя стадия (BCLC A) – солитарная опухоль печени любого размера или не более 3 узлов размером до 3 см, не распространяющиеся на магистральные сосуды печени, соседние анатомические структуры, у пациента без опухолевых специфических жалоб в удовлетворительном объективном состоянии (ECOG 0) при сохранной функции печени.

Промежуточная стадия (BCLC B) – случаи изолированного бессимптомного множественного опухолевого поражения печени без макрососудистой инвазии у пациентов в удовлетворительном состоянии (ECOG 0) при сохранной функции печени.

Распространенная стадия (BCLC C) – симптомная опухоль, ухудшающая объективное состояние пациента (ECOG 0–2), любого размера с инвазией или без инвазии в магистральные печеночные сосуды и/или с внепеченочным распространением при сохранной функции печени.

Терминальная стадия (BCLC D) – случаи заболевания со значимым ухудшением объективного состояния (опухоль/цирроз), декомпенсацией цирроза (класс C по Child – Pugh). Но при выявлении малой опухоли (солитарной размером < 5 см или не более 3 узлов размером < 3 см) при соответствии так называемым миланским критериям возможна ортотопическая трансплантация печени.

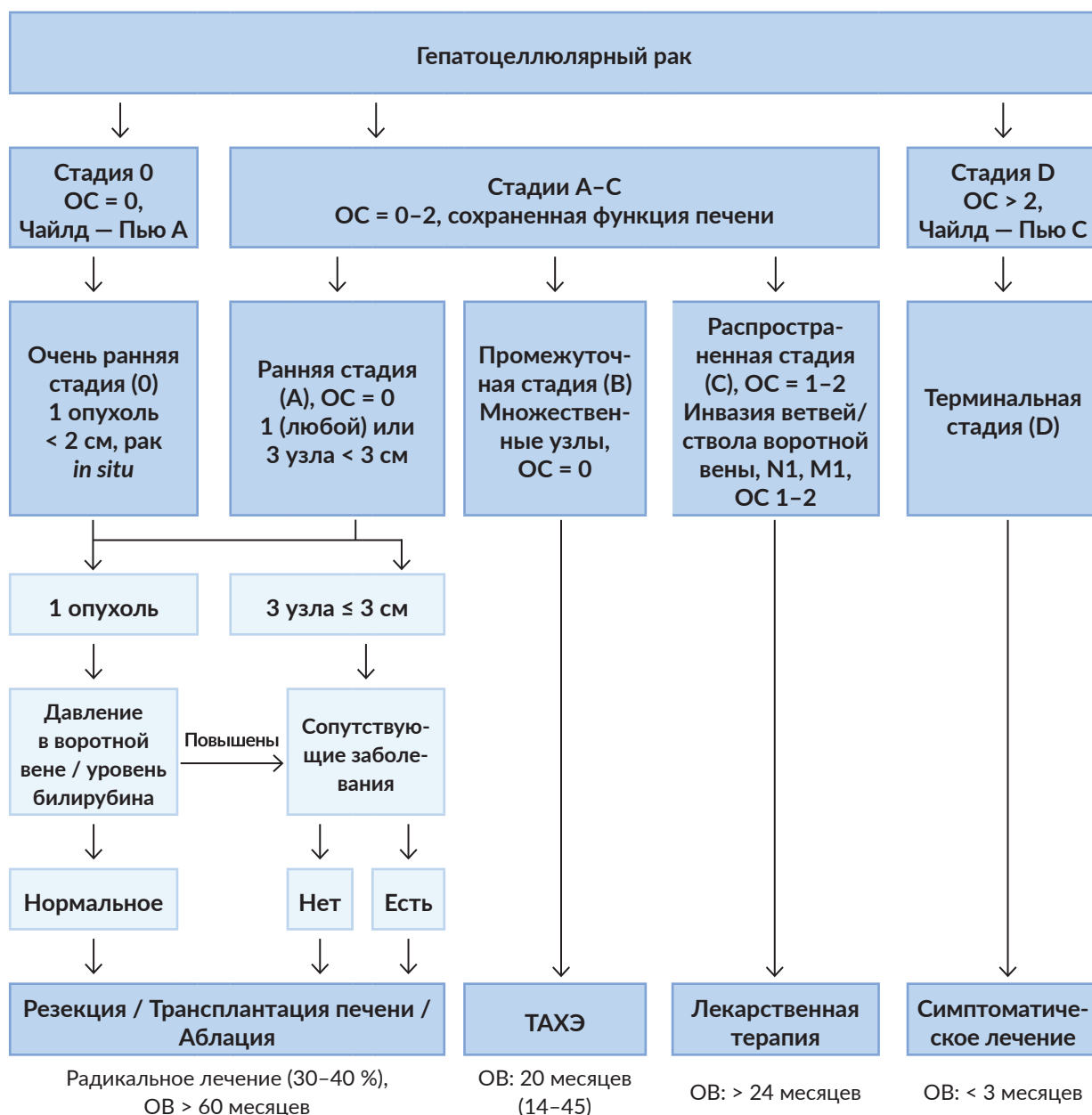


Рисунок 1 – BCLC или Барселонская система стадирования гепатоцеллюлярного рака

13.4. ГРУППЫ РИСКА И СРОКИ НАБЛЮДЕНИЯ

К группе повышенного риска ГЦР относятся пациенты с циррозом печени любой этиологии, гепатит В без цирроза, наследственный гемохроматозом, дефицит альфа-1-антитрипсина, алкогольная/неалкогольная жировая болезнь печени, другие причины цирроза печени.

С целью выявления раннего рака проводится УЗИ органов брюшной полости (ОБП) и определение уровня АФП. При выявлении опухолевого образования в печени < 10 мм, следует повторить УЗИ ОБП и АФП через 3–6 месяцев. При отрицательном УЗИ ОБП, показан контроль АФП и УЗИ ОБП через 6 месяцев. При выявлении опухолевого образования в печени ≥ 10 мм и/или АФП (+) показана инструментальная диагностика.

13.5. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

13.5.1. Оценка клинического статуса пациента (КСП) — стандартный врачебный осмотр, включая оценку нутритивного статуса, наличие симптомов хронического заболевания печени (асцита, желтухи, энцефалопатии, кровотечений, спленомегалии). Следует разграничить вызванные опухолью симптомы и длительно существующие симптомы цирроза печени.

13.5.2. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

анализ крови на сифилис (ИФА);

выявление поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), антител к поверхностному антигену вируса гепатита В (Anti- HBsAg), а также суммарных антител к вирусу гепатита С (Anti- HCV);

качественное выявление ДНК/РНК вирусов гепатита В/С. В случае положительного результата выполнение тестирования для количественного определения ДНК/РНК вирусов гепатита, а также дополнительное определение антигенов и антител к исследуемым вирусам (по показаниям);

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, альбумин, электролиты — К, Na, Ca, Cl);

опухолевые маркеры (АФП) — для оценки агрессивности заболевания и прогноза его течения, контроля эффективности лечения. АФП считается значимым прогностическим фактором, если его уровень > 100 нг/мл или если он увеличился на 7 нг/мл в месяц по результатам 3 последовательных измерений;

коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, МНО, фибриноген) — на этапе предоперационной подготовки.

13.5.3. Инструментальная, интраскопическая и инвазивная диагностика:

ЭКГ;

компьютерная томография органов грудной клетки;

эзофагогастродуоденоскопия (диагностика и оценка степени выраженности варикозно расширенных вен пищевода и желудка);

УЗИ ОБП и забрюшинного пространства, сосудов печени, желчных протоков и нижней полой вены;

компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастным усилением (нативная, артериальная, венозная и отсроченная венозная фазы);

биопсия опухоли и печени (степень фиброза), цитологическое и гистологическое исследование материала (при АФП > 400 или при росте АФП в динамике у пациентов в группах риска при визуализации очаговых образованиях и типичной картине ГЦР при компьютерной томографии биопсия печени не проводится).

Пункционная биопсия опухоли печени с получением столбика ткани (core-биопсия).

Морфологическое подтверждение диагноза рекомендуется пациентам с подозрением на ГЦР в следующих случаях:

- если по данным КТ или МРТ заподозрено патологическое образование в нецирротической печени;
- если необходимо исключить злокачественную опухоль печени при отсутствии рентгенографических специфических признаков ГЦР на фоне цирроза печени.

Отрицательный результат биопсии не исключает диагноза злокачественной опухоли печени и предполагает дальнейшее наблюдение с возможностью повторных биопсий.

Диагноз ГЦР на фоне цирроза печени может считаться обоснованным без биопсии и морфологической верификации, если:

1) не планируется лечение в связи с декомпенсированным циррозом и/или другой тяжелой патологией;

2) планируется резекция печени;

3) по данным одного из методов (мультифазной КТ или МРТ) выявляют типичные для ГЦР признаки, а именно диффузное (не кольцевидное) контрастное усиление опухоли размером > 1 см в поздней артериальной фазе и «вымывание» контрастного вещества в венозной фазе; в опухолевых узлах размером > 2 см выявление псевдокапсулы в отсроченной (равновесной) фазе; рост опухоли менее чем за 6 месяцев на 50 % или увеличение размеров опухоли не менее чем на 5 мм за 6 месяцев.

13.5.4. По показаниям:

волюмометрия печени, опухоли и остающейся паренхимы печени по данным компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастным усилением;

МРТ с внутривенным контрастированием в следующих случаях:

- первично выявленные неустановленной природы новообразования печени (для уточнения их характера и количества);
- при циррозе печени с целью уточнения оценки состояния паренхимы и дифференциальной диагностики регенераторных узлов и ГЦР;
- при первичном или метастатическом ГЦР на фоне цирроза для оценки эффективности лечения;
- для установления морфологического подтипа;

ангиографическое исследование печени;

колоноскопия, ирригоскопия;

гепатосцинтиграфия;

остеосцинтиграфия.

ПЭТ/КТ с 18F-Холином (у пациентов с установленным диагнозом ГЦР, являющихся кандидатами на оперативное лечение, если имеется подозрение на отдаленные метастазы по данным КТ или МРТ, и их подтверждение приведет к отказу от операции).

МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием.

Лапароскопия и/или диагностическая лапаротомия.

13.6. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Лечение каждого пациента ГЦР определяется консилиумом с участием хирурга, интервенционного радиолога, химиотерапевта, радиолога, терапевта. Тактика лечения пациентов ГЦР зависит от наличия или отсутствия цирроза печени, распространенности болезни, характера роста опухоли, функциональных резервов печени, а также КСП.

Радикальное лечение раннего локализованного ГЦР включает резекцию печени, ортотопическую трансплантацию печени и применение местно-деструктивных аблативных методов (радиочастотную, микроволновую абляцию и др.).

Паллиативное лечение при ГЦР проводится с целью увеличения продолжительности жизни, попытки получения контроля над течением опухолевого процесса, и улучшения качества жизни пациентов. Паллиативное специализированное лечение состоит из интервенционно-радиологического лечения (различные виды эмболизации) и системной лекарственной терапии.

Для определения тактики и прогнозирования результатов лечения целесообразно помимо TNM стадирования и классификации Child – Pugh руководствоваться единственной обоснованной внешней валидизацией прогностической моделью АЛБИ. В разработанной на основании анализа результатов лечения пациентов с ГЦР на фоне цирроза модели учитываются только два показателя: концентрация в крови альбумина в г/л и билирубина в ммоль/л. Интегрированный показатель вычисляется по формуле: Показатель = $(\log_{10} \text{билирубин} \times 0.66) + (\text{альбумин} \times -0.085)$. Прогностическая модель АЛБИ включает три диапазона интегрированного показателя, в зависимости от чего общая выживаемость пациентов статистически значимо различается (таблица 4).

Таблица 4. Прогностическая модель АЛБИ

Показатель АЛБИ	Грейд	Медиана общей выживаемости при хирургическом лечении, мес.	Медиана общей выживаемости при системной терапии*, мес.
$\leq -2,6$	A1	85,6	12,7
$-2,6 > \geq -1,39$	A2	46,5	7,2
$> -1,39$	A3	15,5	3,6

* Выживаемость пациентов с нерезектабельными или рецидивными опухолями по результатам клинических испытаний с использованием сорафениба.

13.6.1. Хирургическое лечение.

Абсолютные показания к резекции печени:

- Адекватная функция печени (как правило, класс А по Child – Pugh без портальной гипертензии);
- Солитарное образование без крупной сосудистой инвазии;
- Адекватный будущий остаток печени (не менее 20 % без цирроза и не менее 30–40 % с циррозом класса А по Child – Pugh, адекватный сосудистый и билиарный приток/отток);
- Резекция печени спорна, но может быть рассмотрена при следующих обстоятельствах:
 - Многоочаговое поражение печени;
 - Обширная сосудистая инвазия.

Предоперационную эмболизацию ветвей воротной вены следует предлагать пациентам с хроническим заболеванием печени, которым планируется расширенные резекции печени.

Пациенты, соответствующие критериям united network for organ sharing (Объединенная сеть по обмену органами) (уровень АФП ≤ 1000 нг/мл и единичное поражение ≥ 2 см и ≤ 5 см или 2 или 3 очага ≥ 1 см и ≤ 3 см) следует рассматривать для трансплантации печени.

13.6.1.1. Резекция печени.

Основным радикальным методом лечения пациентов с ГЦР является хирургический. При ограниченных резервах печени последовательное применение ТАХЭ и через 3–6 недель предоперационной эмболизации воротной вены (ПЭВВ) с целью увеличения объема остающейся части печени позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений и объем кровопотери. Вариантом хирургического лечения при ограниченных резервах печени может быть выполнение операции в 2 этапа. В данном случае при ТАХЭ эмболизационная смесь вводится селективно или суперселективно.

При отсутствии цирроза печени при I–III стадиях опухоли выполняется операция в объеме анатомической резекции печени (лобэктомии, гемигепатэктомии

или расширенной гемигепатэктомии), с лимфодиссекцией печеночно-двенадцатиперстной связки. Предпочтительнее передний доступ при обширных резекциях. Показано проведение интраоперационного УЗИ. Резекцию считают R0 при краях отсечения печени без опухолевого роста. При небольших единичных поверхностно расположенных опухолях возможно проведение неанатомических резекций печени.

Возможно комбинированное применение: резекция печени + радиочастотная абляция (РЧА) опухоли.

Синдром портальной гипертензии является ограничением для хирургического лечения пациентов ГЦР на фоне цирроза Child – Pugh A.

Диагноз синдрома портальной гипертензии (ПГ) может быть установлен на основании клинических данных о наличии цирроза и проявлений ПГ. Однако у взрослых необходимо проведение дополнительного обследования для подтверждения ПГ.

Градиент давления в печеночных венах (HVPG) является точным методом, позволяющим подтвердить и определить степень ПГ. HVPG – это разница давления в печеночной вене после окклюзии (WHVP) и свободным давлением в печеночной вене (FHVP, 0–1 мм рт. ст). Классификация ПГ представлена в таблице 5.

Таблица 5. Классификация ПГ

HVPG, мм рт. ст.	Значение	Возможные события
1–5	Норма	Нет
6–9	Легкая степень	Нет
≥ 10	Клинически значимая портальная гипертензия	Декомпенсация компенсированного цирроза после хирургического лечения

При показателе HVPG ≥ 10 мм рт. ст. возникает высокий риск декомпенсации компенсированного цирроза после хирургического лечения. При резектабельной опухоли на фоне цирроза Child – Pugh A (исключительных случаях при циррозе Child – Pugh B) и подозрении на наличие синдрома портальной гипертензии и технических возможностях показано измерение HVPG.

К критериям нерезектабельности относятся наличие цирроза Child – Pugh B–C, уни- и/или билобарное поражение с невозможностью сохранить более 40 % паренхимы печени. При инвазии сосудов ворот печени и НПВ с или без тромбообразования; наличии региональных и отдаленных метастазов; инвазии соседних структур и/или органов, исключая желчный пузырь, решение вопроса о хирургическом лечении принимается в каждом случае индивидуально.

13.6.1.2. Ортотопическая трансплантация печени (ОТП).

Показанием для ОТП при раннем ГЦР (BCLC 0–A) являются случаи, не подходящие для резекции, при соответствии принятым критериям (показаниям) к трансплантации при ГЦР.

Чаще используются так называемые «миланские» критерии: размер единственной опухоли ≤ 5 см или наличие в печени не более 3 очагов с диаметром наибольшего узла ≤ 3 см и отсутствием инвазии в сосуды. Показания и противопоказания к выполнению трансплантации печени определяются врачом трансплантологом.

Очередность пациентов на ОТП определяется согласно формуле Model for End-stage Liver Disease (MELD) с учетом вида цирроза печени.

$MELD = 3,8$ [уровень билирубина крови (мг/дл)] + $11,2$ [МНО] + $9,6$ [уровень креатинина крови (мг/дл)] + $6,4$ [этиология: 0 при холестатическом или алкогольном циррозе, 1 при циррозе другой этиологии]. ОТП проводится пациентам при формуле $MELD < 20$, что обусловлено различиями в прогнозе после ОТП.

Проведение Bridge-терапии (терапия «ожидания») и down-staging (терапия «понижения стадии») необходимы для замедления роста опухоли, увеличения вероятности выполнения трансплантации печени, а также для исключения биологически агрессивных форм ГЦГ и подбора оптимальных пациентов для трансплантации печени. Bridge-терапия включает абляцию, трансартериальную эмболизацию, резекцию печени, лекарственную терапию.

13.6.2. Методы локальной деструкции опухоли.

Показанием является лечение ранней стадии ГЦР (BCLC 0–A) при невозможности выполнения резекции печени; для сдерживания прогрессирования ГЦР в период ожидания трансплантации печени; для лечения рецидивов после резекции печени; возможно сочетанное применение в ходе выполнения резекции печени. Основным критерием при определении показаний является техническая возможность выполнения вмешательства с минимальным риском развития осложнений. Деструкции подлежат не более 5 узлов диаметром ≤ 3 см. Возможна деструкция узлов большего диаметра, но частота локальных рецидивов существенно увеличивается при опухолях > 3 см в наибольшем измерении. В ряде случаев целесообразно выполнять абляцию после проведения предварительной трансартериальной (химио-)эмболизации опухоли печени.

Локальная деструкция противопоказана при множественном поражении печени, декомпенсированном циррозе (класса С по Child – Pugh), внепеченочных проявлениях заболевания, при наличии портального шунта, не смещаемом прилегании опухолевого узла к рядом расположенным органам, а также вне(внутри-)печеночно расположенным трубчатым структурам.

Абляционные методики.

Показаниями для абляции является размер опухолевого узла до 5 см и количество не более 4. Абляция проводится под ультразвуковым, компьютерным, лапароскопическим контролем или при лапаротомии. Эффект абляции считают полным при достижении 100 % некроза опухоли по данным компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием или МРТ с контрастированием. Исследования выполняются на первой неделе и через 1 месяц после процедуры, в дальнейшем через 3 месяца, через 6 месяцев, через 1 год и далее ежегодно.

Такие же показания для чрезкожной этаноловой инъекции (ЧЭИ). В опухолевый узел вводится 10–20 мл 96 % этилового спирта. Вместо спирта может применяться 50 % уксусная кислота. Как самостоятельный метод паллиативного лечения может применяться криодеструкция.

13.6.3. Трансартериальная химиоэмболизация опухоли(ей) печени (ТАХЭ).

ТАХЭ применяется как самостоятельный метод паллиативного лечения. Проводится при нерезектабельных опухолях без признаков инвазии/тромбоза магистральных печеночных сосудов и без внепеченочных проявлений заболевания (согласно классификации BCLC при лечении пациентов с промежуточной (BCLC B) и ранней (BCLC A) стадиями при противопоказаниях к хирургическому лечению) в комбинации с другими методами локального и системного воздействия, а также в период ожидания трансплантации печени для улучшения контроля роста опухоли, а также как метод терапии сдерживания при планировании ОТП. В качестве терапии сдерживания возможно сочетание ТАХЭ и абляции.

ТАХЭ выполняется при условии технической возможности (определяется интервенционным хирургом/радиологом) и онкологической целесообразности (определяется на мультидисциплинарном обсуждении) вмешательства. С учетом современных возможностей системной терапии следует отдавать предпочтение селективному воздействию с целью минимизации нежелательного повреждения при ТАХЭ паренхимы печени и сохранения функциональных резервов органа. Выделяют следующие противопоказания к проведению ТАХЭ печени при ГЦР:

- Абсолютные:
 - декомпенсированный цирроз (Child – Pugh C);
 - поражение более 75 % объема печени;
 - тромбозе магистральных ветвей или ствола воротной вены;
 - наличие артерио-венозной печеночной фистулы, не подлежащей окклюзии;
 - почечная недостаточность (креатинин 2 мг/дл или клиренс креатинина < 30 мл/мин);
 - не купируемом асците.
- Относительные
 - размер опухоли > 10 см;
 - некомпенсированные сопутствующие заболевания, включая нарушения функций органов сердечно-сосудистой, легочной системы, острые инфекционные заболевания, состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение в срок до 3 месяцев;
 - варикозное расширение вен пищевода/желудка 3 степени с высоким риском кровотечения;
 - желчная гипертензия.

Выбор метода ТАХЭ (селективная, суперселективная, подолевая) и вида артериальной химиоэмболизации (масляная – раствор цитостатика + липиодол; комбинированная – раствор цитостатика + липиодол + микросферы из поливинил-

ацетата; эмболизация микросферами, элиминирующими цитостатик (DEB — drug-eluting beads)) зависит от клинической ситуации, технических условий и плана лечения. Наиболее часто используемые цитостатические препараты — доксорубин или эпирубицин, цисплатин. Оценка эффективности ТАХЭ проводится через 1 месяц по КТ/МРТ с в/в контрастным усилением с использованием критериев mRECIST.

При отсутствии эффекта от 2 последовательно выполненных сеансов ТАХЭ (при отсутствии зоны некроза в эмболизированных опухолевых узлах, появлении новых узлов в зоне воздействия) для улучшения выживаемости пациентов рекомендуется проведение системной терапии.

13.6.4. Лучевая терапия.

Лучевая терапия может использоваться с паллиативной целью у пациентов с нерезектабельной опухолью или при наличии противопоказаний к другим методам локального воздействия. Лучевая терапия должна проводиться в условиях 3D-планирования, IMRT или VMAT в режиме классического фракционирования. При этом подведенная СОД зависит от объема облучения печени (таблица 6).

При размерах опухолевых узлов до 6 см и их числом не более 3 возможно проведение стереотаксического облучения при наличии необходимого радиологического оборудования. Стереотаксическая лучевая терапия тела (SBRT) стала новым подходом лечения ГЦР. SBRT можно рассматривать как альтернативу методам абляции/эмболизации или, когда эти методы лечения неэффективны или противопоказаны.

Таблица 6. Зависимость дозы от объема опухоли

Объем печени, %	Доза облучения, Гр
100	30–33
70	42
50	52
30	70

13.6.5. Системная лекарственная терапия ГЦР.

Необходимо постоянно контролировать функциональное состояние печени, так как декомпенсация цирроза печени влияет на переносимость лечения и выживаемость пациентов.

Показания к проведению системной лекарственной терапии при ГЦР:

- прогрессирование процесса в печени и/или появление внепеченочных очагов после применения локальных методов лечения;
- невозможность, нецелесообразность или наличие противопоказаний к применению локальных методов лечения (резекции, трансплантации печени, ТАХЭ);

- при локализованном внутривнутрипеченочном раке — как терапия ожидания трансплантации печени (bridge-терапия).

В отдельных случаях системная лекарственная терапия ГЦР может сочетаться с ТАХЭ (решение мультидисциплинарного консилиума).

При планировании и проведении лечения пациент должен быть в относительно удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1 балла), функция печени по Child – Pugh A/B 5–7 баллов и не страдать другой некомпенсированной сопутствующей патологией. При суб- и декомпенсированном циррозе (класс C по Child – Pugh) цитотоксическое лечение не проводится.

Для лечения ГЦР рекомендуется мультикиназный ингибитор протенкиназ — сорафениб. Начальная суточная доза сорафениба — 800 мг, при циррозе печени и Child – Pugh B (7 баллов), а также для ослабленных пациентов или при выраженных сопутствующих заболеваниях — доза сорафениба может быть снижена до 400 мг/день. В случае удовлетворительной переносимости возможна эскалация дозы до 800 мг/день. При развитии выраженной (≥ 2 степени) специфической токсичности доза препарата может быть последовательно снижена до 600/400/200 мг. Лечение проводится до объективных (КТ/МРТ) признаков прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или декомпенсации сопутствующих заболеваний.

При лечении распространенного ГЦР допускается применение лекарственных средств, не входящих в настоящий клинический протокол, при наличии международных клинических рекомендаций по их применению, в случае их приобретения за счет собственных средств пациента, средств юридических лиц и иных источников, не запрещенных законодательством, при получении предварительного добровольного информированного согласия пациента (его законного представителя) и при наличии решения врачебного консилиума.

13.6.6. Тактика ведения пациентов ГЦР в сочетании с циррозом.

13.6.6.1. Особенности ведения и лечения больных ГЦР на фоне цирроза печени.

Сопроводительная корригирующая терапия осложнений фоновой патологии (в том числе цирроза) печени и опухолевого процесса существенно увеличивает выживаемость больных ГЦР. В условиях длительного лекарственного лечения ГЦР может возрасти клиническая значимость сопутствующего цирроза печени из-за увеличения выраженности портальной гипертензии, декомпенсации функции органа. Декомпенсация цирроза печени конкурентно влияет на общую выживаемость больных ГЦР, ухудшает переносимость лекарственного лечения вплоть до полной отмены. Необходимо регулярное, не реже 1 раза в месяц, тщательное мониторирование функции печени, проведение активной профилактики и лечение осложнений цирроза печени. При декомпенсированном циррозе — класс Child – Pugh C (≥ 8 баллов) — лекарственное лечение ГЦР, как правило, не проводится в связи с ожидаемо высокой токсичностью и отсутствием подтверждения увеличения выживаемости.

Декомпенсация цирроза печени на фоне противоопухолевого лечения иногда ошибочно расценивается как клиническое прогрессирование ГЦР: при отсутствии убедительных признаков прогрессии опухоли необходимо активное лечение осложнений цирроза под наблюдением гастроэнтерологов/гепатологов.

При нарастании проявлений печеночной недостаточности (Child – Pugh \geq +2 балла от исходного) противоопухолевое лечение следует приостановить на 10–15 дней, провести активную терапию осложнений цирроза. При положительной динамике лечение может быть возобновлено с редукцией дозы таргетного препарата.

Стойкое ухудшение функции печени (Child – Pugh B > 7 баллов), развитие осложнений цирроза (асцит-перитонит, гепаторенальный синдром, желудочно-кишечное кровотечение) противоопухолевое лечение приостанавливается до клинически значимого улучшения состояния больного с последующим повторной оценкой показаний к терапии ГЦР.

Варикозное расширение вен пищевода/желудка II–III степени предполагает первичную профилактику желудочно-пищеводного кровотечения неселективными β -адреноблокаторами. Лигирование варикозно расширенных (3 степени) вен проводится при неэффективности медикаментозного лечения, угрозе кровотечения и для вторичной профилактики рецидивирующего кровотечения. Рекомендуется регулярный – каждые 6 месяцев – эндоскопический контроль состояния вен пищевода/желудка у пациентов с известным диагнозом цирроза печени или тромбозом ствола воротной вены, получающих противоопухолевое лечение ГЦР.

При снижении уровня альбумина плазмы < 28 г/л на фоне противоопухолевого лечения, до плановой эвакуации значительного (> 5 литров) количества асцитической жидкости или после лапароцентеза рекомендуется заместительная курсовая терапия 10–20 % раствором альбумина (100–200 мл/день, № 5–8) до целевого уровня 32–35 г/л. Цирротический асцит хорошо контролируется адекватной диуретической терапией (спиронолактон до 400 мг в день, фуросемид) под контролем анализов крови и мочи.

При циррозе печени нестероидные противовоспалительные препараты используются строго по показаниям в минимально необходимой дозе короткими курсами и с крайней осторожностью.

13.6.6.2. Алгоритм лечения пациентов ГЦР представлен на рисунке 2.

13.7. ТАКТИКА ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ

При возникновении новых очагов ГЦР в печени или внепеченочных метастазах рассматривается возможность хирургического лечения в объеме R0. Критерии резектабельности и функциональной переносимости те же, что и при первичной опухоли с учетом выполненного ранее хирургического вмешательства. Тактика определяется консилиумом смежных специалистов. При нерезектабельности или функциональной непереносимости рассматривается вопрос о вариантах паллиативного лечения (рентгено-эндоваскулярные вмешательства, аблационные методики, лучевая терапия, системная терапия, симптоматическая терапия).

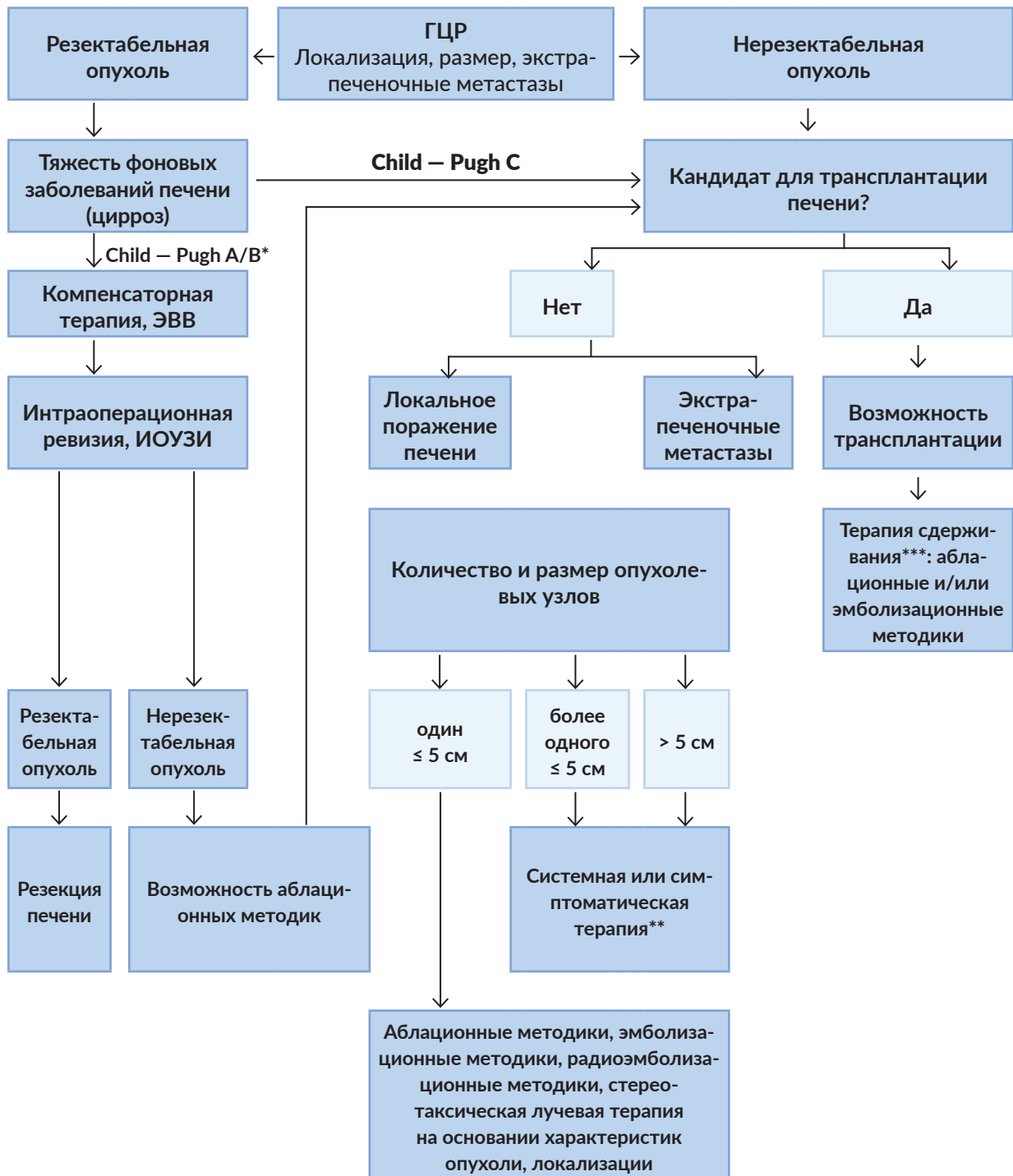


Рисунок 2 – Алгоритм лечения пациентов ГЦР

ЭВВ – эмболизация воротной вены; ИОУЗИ – интраоперационное УЗИ;

* Резекции печени при циррозе Child – Pugh B выполняются только малого объема (неанатомическая резекция) и очень узкого контингента пациентов;

** Системная терапия в рамках клинических испытаний (исследований) или сорафениб;

*** Проводится, если пациент не подходит под Миланские критерии с целью уменьшения размеров опухоли.

13.8. НАБЛЮДЕНИЕ, СРОКИ И ОБЪЕМ ОБСЛЕДОВАНИЯ

13.8.1. Режим наблюдения:

Каждые 3–6 месяцев в течении 2 лет;
в последующем — каждые 6 месяцев;
после ОТП в течение первых 6 месяцев — наблюдение ежемесячно с консультацией в центре трансплантации.

13.8.2. Объем обследования:

онкомаркер (АФП);
КТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием.
По показаниям:
компьютерная томография органов грудной клетки;
эзофагогастродуоденоскопия;
ангиография;
МРТА органов брюшной полости;
сцинтиграфия костей скелета;
ФДГ ПЭТ-КТ.