

Практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации



# Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК): глобальная перспектива

Ноябрь 2009

*Авторы обзора:*

Peter Ferenci (председатель) (Австрия)  
Michael Fried (Швейцария)  
Douglas Labrecque (США)  
J. Bruix (Испания)  
M. Sherman (Канада)  
M. Omata (Япония)  
J. Heathcote (Канада)  
T. Piratsivuth (Таиланд)  
Mike Kew (Южная Африка)  
Jesse A. Otegbayo (Нигерия)  
S.S. Zheng (Китай)  
S. Sarin (Индия)  
S. Hamid (Пакистан)  
Salma Barakat Modawi (Судан)  
Wolfgang Fleig (Германия)  
Suliman Fedail (Судан)  
Alan Thomson (Канада)  
Aamir Khan (Пакистан)  
Peter Malfertheiner (Германия)  
George Lau (Гонконг)  
F.J. Carillo (Бразилия)  
Justus Krabshuis (Франция)  
Anton Le Mair (Нидерланды)

---

## **1 Содержание**

- 1 Вступление
- 2 Минимальные ресурсы
- 3 Ресурсы среднего уровня
- 4 Высокие ресурсы

## 2 1 Вступление

Ежегодно во всем мире от гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) умирает более 600,000 человек. Необходимо более тщательное исследование этого заболевания, как в клиническом, так и фармакологическом плане, особенно в аспекте предоставления помощи пациентам в регионах с ограниченными ресурсами.

Подходы к лечению ГЦК зависят от стадии заболевания на момент установления диагноза и от доступности комплексных методов терапии. Тем не менее, заболевание в далеко зашедших стадиях является некурабельным, его ведение дорогостояще и изначально эффективно только в отношении увеличения показателя «качественно обеспеченных годов жизни».

Предоставление медицинской помощи пациентам с ГЦК может быть улучшено посредством открытия центров высококачественного лечения. Концентрирование органов здравоохранения на этом направлении может привести к более высокому уровню экспертизы и к проведению операций по резекции опухоли хирургами, понимающими суть заболевания и ограничения оперативной резекции и других сходных процедур.

Многообещающие новые препараты находятся вне доступности тех пациентов, которые могли бы ощутить их эффективность: в странах с низким уровнем ресурсов препарат сорафениб не может быть использован в широкой практике. Например, приблизительная стоимость назначения этого препарата на месяц составляет: \$7300 в Китае, \$5400 в США, \$5000 в Бразилии, €3562 во Франции и \$1400 в Южной Корее (источник: N Engl J Med 2008;359:378–90; PMID 18650519).

С точки зрения глобальной перспективы, тем не менее, наиболее срочной задачей является предотвращение развития ГЦК. Единственной эффективной стратегией служит первичная профилактика вирусного гепатита, которая в большинстве стран уже проводится в виде вакцинации против вируса гепатита В новорожденным. Профилактика злоупотребления алкоголем и распространения вируса гепатита С (HCV), а также метаболического синдрома, также имеют очень важное значение. Другой существенной задачей является профилактика формирования афлотоксина путем правильного хранения зерновых и пищевых продуктов. Следующей целью является увеличения знаний среди населения для выявления групп риска и возможности установления раннего диагноза с последующим проведением резекции или абляции опухолей малых размеров.

### 2.1 Заболеваемость и частота развития ГЦК по всему миру

ГЦК – это шестая по частоте злокачественная опухоль во всем мире. Она пятая по частоте у мужчин и восьмая – у женщин. ГЦК является третьей по частоте причиной смерти от рака, после рака легких и желудка.

ГЦК – это самое частое злокачественное образование в некоторых районах Африки и Азии. По меньшей мере, 300,000 из 600,000 смертей во всем мире случаются только в одном Китае, а большинство из остающихся 300,000

смертей происходят в странах с ограниченными ресурсами субсахарского региона Африки. Эти удручающие показатели вызваны вероятнее всего:

- Неспособностью выделить группу риска (при гепатите В и/или С)
- Высоким уровнем факторов риска в популяции
- Отсутствием медицинского опыта и возможностей для установления раннего диагноза
- Отсутствием средств эффективного лечения после установления диагноза

Другие важные факторы включают плохое согласие пациентов на лечение с неадекватным участием или его отсутствием в программах динамического наблюдения, и, таким образом, появление пациентов с опухолями больших размеров; плохое знание эффективности лечения ГЦК и путей профилактики имеющихся заболеваний печени, а также негативное отношение некоторых врачей к скринингу пациентов. В Японии, США, Латинской Америке и в Европе главной причиной развития ГЦК является гепатит С. Частота развития ГЦК представляет собой 2–8% в год среди пациентов с хроническим гепатитом С и диагностированным циррозом печени. В Японии смертность от ГЦК в настоящее время более чем в три раза превышает показатель середины 1970-х. Инфекция HCV ответственна за 75–80% случаев заболевания, а вирус гепатита В (HBV) - за 10–15% случаев. Этиология вызванной HCV ГЦК связывается с переливаниями крови, которые проводились в 1950-х и 1960-х гг., внутривенным употреблением наркотиков и повторным использованием шприцов и игл. Во многих (но не во всех) странах распространенность HCV снижается, но из-за миграции населения в целом заболеваемость не уменьшается.

В Азии, Африке и в некоторых странах Восточной Европы главной причиной развития ГЦК является хронический гепатит В, намного превышающий влияние хронического гепатита С (Рис. 1). В этих регионах вирусом гепатита В инфицированы 300 миллионов человек, 120 миллионов из которых проживают в Китае. В Китае и Африке гепатит В является главной причиной развития ГЦК. Приблизительно 75% пациентов с ГЦК инфицированы вирусом гепатита В.

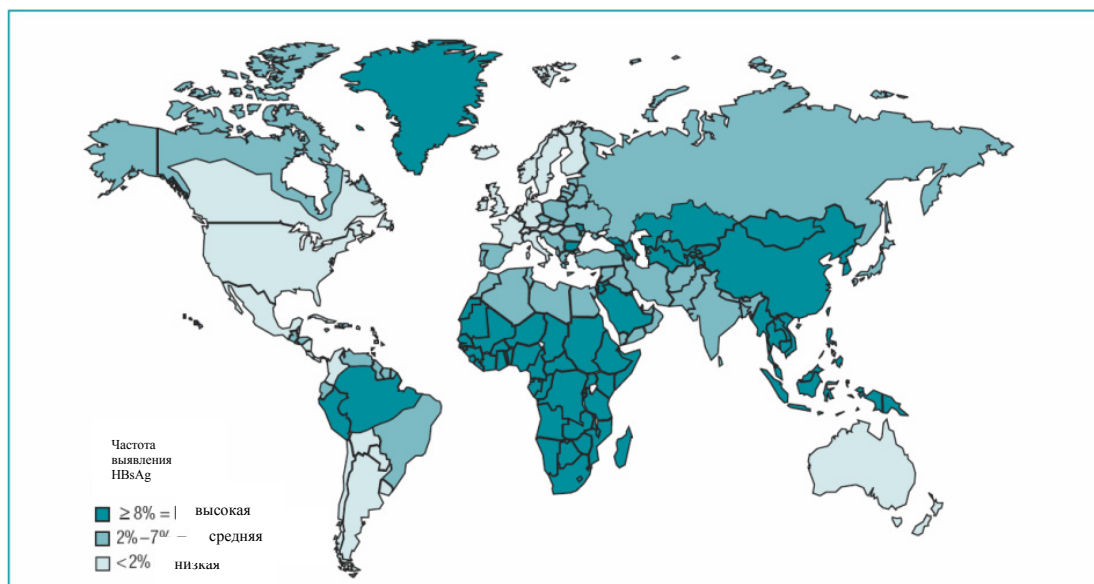


Рис. 1 Всемирное географическое распределение частоты инфекции вируса хронического гепатита В (источник: Centers for Disease Control, 2006).

## 2.2 Факторы риска развития ГЦК

ГЦК связана с болезнью печени вне зависимости от специфической причины заболевания:

- Инфекционные: хронический гепатит В или С.
- Пищевые и токсические: алкоголь, ожирение (неалкогольная жировая болезнь печени), афлатоксин (сопутствующий с HBV фактор), табакокурение.
- Генетические: тирозиноз, гемохроматоз (перегрузка железом). Тем не менее, перегрузка железом как причина *per se* и как результат приема пищи (пример – приготовление пищи в железной посуде) – представляет собой противоречивую тему.
- Дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина.
- Иммунологические: аутоиммунный хронический активный гепатит, первичный билиарный цирроз.

Главными факторами риска развития ГЦК являются:

- Хроническая инфекция вирусами гепатита В или С.
- Алкогольный цирроз.
- Неалкогольный стеатогепатит.
- Диабет (метаболический синдром – это процесс, связанный с риском развития ГЦК).
- Цирроз печени сам по себе, вне зависимости от этиологии.
- В Европе, Северной Америке и Японии, ГЦК в основном встречается у пациентов с диагностированным циррозом печени.

Риск развития ГЦК у пациентов, инфицированных HBV возрастает при:

- Вирусной нагрузке
- Мужском поле
- Пожилом возрасте
- Наличии цирроза печени
- Контакте с афлатоксином
- Проживании в субсахарской Африке, где ГЦК у пациентов развивается в более молодом возрасте

Риск развития ГЦК у пациентов, инфицированных HCV и при наличии цирроза печени возрастает в комбинации с:

- Сопутствующим злоупотреблением алкоголем
- Ожирением/инсулинрезистентностью
- Предыдущей или конкурирующей ко-инфекцией HBV

## 2.3 Первичная помощь

Физикальные признаки

- Если опухоль маленького размера: часто без симптомов
  - Могут вообще не обнаруживаться признаки наличия опухоли
  - Симптомы, связанные с имеющимся заболеванием печени и/или имеющимся циррозом печени
- При более далеко зашедшей стадии:
  - Пальпируемое образование в верхней части брюшной полости, или плотная неровная поверхность печени
  - Болезненность в верхнем правом квадранте брюшной полости

- Спленомегалия, асцит, желтуха (также симптомы цирроза печени)
- Шум печеночной артерии (слышим над опухолью)

Симптомы, которые могут позволить подозревать наличие ГЦК у пациентов с ранее компенсированным циррозом печени:

- Быстрое ухудшение функции печени
- Появление (или рефрактерность) асцита
- Острое внутрибрюшинное кровотечение
- Усиление желтухи
- Потеря веса и лихорадка
- Появление энцефалопатии
- Варикозное кровотечение

У пациентов с далеко зашедшей стадией ГЦК могут наблюдаться следующие симптомы:

- Боли в правом верхнем квадранте брюшной полости
- Симптомы и признаки имеющегося цирроза печени
- Слабость
- Увеличение размеров живота
- Неспецифические желудочно-кишечные симптомы
- Желтуха
- Отсутствие аппетита
- Потеря веса
- Анорексия

Лабораторные данные:

- Обычно неспецифичны
- Признаки цирроза печени:
  - Тромбоцитопения
  - Гипоальбуминемия
  - Гипербилирубинемия
  - Коагулопатия
- Нарушения электролитного баланса
- Печеночные ферменты повышены, но неспецифичны
- Повышен показатель альфа фетопротеина (АФП; требует четкого определения уровня и соответствующего качества исследования)
- Повышен уровень щелочной фосфатазы (ЩФ)

Динамическое наблюдение за состоянием пациента после терапии — должно проводиться каждые 3–6 месяцев:

- Физикальный осмотр
- Лабораторные исследования крови
- Компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансное исследование (МРИ) и ультразвуковое исследование

Направление для оценки состояния специалистом может помочь в следующих ситуациях:

- Для подтверждения диагноза (и исключения возможных альтернативных диагнозов – например, заболеваний печени).
- Определения вовлечения печени и (сохраняющейся) функции печени.
- Исключения внепеченочного заболевания.

- Выбора лучшего метода терапии, включая паллиативную. Если экспертные центры находятся вне досягаемости, рекомендуется чтобы пациенты с ГЦК оценивались на месте, в котором уровень лечения и ухода оптимально соответствует всем требуемым различным областям научного знания.

## 2.4 Диагноз

Первичная оценка пациента:

- Сбор полного анамнеза
- Полный физикальный осмотр
- Первичная лабораторная диагностика:
  - Клинический анализ крови
  - Уровень глюкозы
  - Функция почек и электролиты сыворотки
  - Альфа фетопроtein
  - Альбумин
  - Протромбиновое время
  - Аланин аминотрансфераза (АЛТ), аспартат аминотрансфераза (АСТ)
- Поверхностный антиген вируса гепатита В (HB<sub>s</sub>Ag) и анти-НСV (если ранее не определялся)
- Рентгенография грудной клетки и/или КТ-сканирование

Также может быть рассмотрена возможность цитологического исследования асцитической жидкости, несмотря на низкую чувствительность этого анализа – оно просто в исполнении и доступно в Африке.

*Диагностические тесты* (Таблица 1). Для установления диагноза ГЦК достаточными являются следующие находки: классическая картина при одном из визуальных методов исследования — например, большое и/или мультифокальное образование в печени с артериальной гиперваскуляризацией, а также повышенный уровень АФП, на фоне хронического (часто бессимптомного) заболевания печени на стадии цирроза.

Таблица 1 Исследования, используемые для диагностики гепатоцеллюлярной карциномы

Для установления диагноза	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ультразвуковое исследование</li> <li>• Серологическое исследование АФП (отрицательное в одной трети случаев)</li> </ul>
Подтверждение диагноза и оценка стадии заболевания	Там, где это возможно по техническим ресурсам: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Биопсия под УЗИ - контролем и/или</li> <li>• КТ /МРИ</li> </ul>

АФП, альфа фетопроtein; КТ, компьютерная томография; МРИ, магнитнорезонансное исследование

*Ультразвуковое исследование, КТ, или МРИ.* Радиология и/или биопсия печени представляют собой определяющие диагностические средства. Контрастное ультразвуковое исследование может дать ложнопозитивные результаты для диагноза ГЦК у пациентов с внутрипеченочной холангиокарциномой. АФП представляет собой адьюнктивный

диагностический тест. Постоянный уровень АФП более чем 400 нг/мл или его быстрое повышение могут служить полезным диагностическим критерием. У пациентов с более низким уровнем АФП при недоступности радиологического исследования, диагноз ГЦК может быть установлен только на основании клинического суждения врача. Даже если нет вариантов лечения ГЦК или они очень ограничены, проведение ультразвукового исследования и анализа АФП может быть доступно.

#### 2.4.1 Предостерегающие замечания

- Важно различать использование анализа АФП как скринингового средства, от его пользы в диагностике. Хотя в Китае этот метод считается полезным и эффективным скрининговым средством, в других странах с этим не согласны. Значимость этого анализа как инструмента диагностики значительно выше. Положительный результат анализа АФП (например, выше 400 нг/мл, может считаться диагностическим критерием, но отрицательный результат, или показатель ниже определенной границы, не позволяет исключить наличие ГЦК, так как до 40% опухолей не вырабатывают АФП. Тем не менее, 90% пациентов в черной Африке имеют повышенный уровень АФП, превышающий диагностическую границу в 500 нг/мл у 70% пациентов. Таким образом, это, в свою очередь, может отражать отсутствие поздней презентации заболевания у этих больных). У западных пациентов проведение анализа АФП не столь полезно.
- Повышенный уровень АФП и наличия образования в брюшной полости позволяют диагностировать злокачественную опухоль, но на основании этих данных невозможно провести дифференциальный диагноз между ГЦК и холангиокарциномой. Частота развития холангиокарциномы возрастает, и цирроз является фактором риска. Если радиологические находки позволяют сделать уверенное заключение – то диагноз определен; но если исследования не дают определенного ответа, для уточнения диагноза рекомендуется проведение биопсии.

#### 2.5 Каскады — подход в зависимости от ресурсов

«Каскад» - это иерархический набор диагностических, терапевтических вариантов и методов ведения пациента, связанных с факторами риска и самим заболеванием, рассматриваемых в зависимости от наличия локальных ресурсов.

«Золотой стандарт» лечения эффективен в регионах и странах, где для пациентов ГЦК возможна трансплантация печени. В противном случае, он вероятен там, где доступна резекция и/или местная абляция, при отсутствии возможности проведения трансплантации печени. Что же все еще возможно предпринять в различных условиях, когда доступны трансплантация или резекция и/или местная абляция?

Для ответа на этот вопрос, данные практические рекомендации структурированы на основании ресурсо-зависимых каскадов: для регионов с минимальными и средними ресурсами, в рекомендациях предоставлены методы первичной и вторичной профилактики, оценки больного и варианты лечения. Для регионов с высокими ресурсами рекомендуется обращение к опубликованным практическим рекомендациям Американской Ассоциации по Изучению Заболеваний Печени (AASLD).



## 3 2 Минимальные ресурсы

- Регионы с минимальными ресурсами определяются как те, где вряд ли доступны любые варианты лечения пациента. Акцент делается на профилактике и симптоматическом лечении. В лучшем случае, в некоторых регионах доступна резекция или местная абляция.
- Определение критериев для направления к специалисту представляет собой сложную задачу. Поскольку пациенты с далеко зашедшей стадией заболевания (а такие составляют большинство в странах с ограниченными ресурсами) не имеют вариантов лечения, за исключением поддерживающей терапии, направление к специалисту будет в целом бессмысленным. Только пациенты с ранней стадией ГЦК могут получить от консультации пользу (а для диагностики ранней стадии ГЦК требуются визуальные методы обследования) и должны быть направлены к специалисту.
- Все рекомендации должны концентрироваться на первичной профилактике и лечении вирусных гепатитов и цирроза печени.

### 3.1 Первичная профилактика ГЦК

Для снижения риска развития ГЦК первичная профилактика очень важна, особенно в тех случаях, когда эффективное лечение недоступно (Таблица 2).

- Стратегия профилактической вакцинации против вирусного гепатита (HBV) должна выполняться во всех странах мира, и пока что это делается в 152 государствах. Она поддерживается неправительственными организациями (НПО), такими как Gates Foundation и Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI).
  - В Нигерии вакцинация стоит менее доллара, а вакцина бесплатна для младенцев в государственных стационарах и иммунизационных центрах по Национальной Программе Иммунизации (НПИ).
  - Пакистан проводит «Расширенную Программу Иммунизации» Всемирной Организации Здравоохранения (РПИ) с бесплатной иммунизацией всех новорожденных.
- При необходимости должна быть рекомендована противовирусная терапия:
  - Во многих странах, проблемой противовирусной терапии является ведение пациента (резистентность к препарату), согласие на лечение и уровень образованности больного.
  - Также проблемой может стать стоимость лечения, хотя сообщается о наличии относительно недорогих препаратов. В Судане год лечения ламивудином стоит \$165; адефовир недорог в Индии и Китае; а энтекавир в Китае стоит \$5/день, по сравнению с \$22/день в развитых странах.
- Санитарно - просветительная работа по вирусным гепатитам должна подчеркивать способы распространения заболевания в соответствии с местными условиями, включая контакт «кровь – кровь», например, при обрезании, скарификации, нанесении племенных знаков и татуировок; также в отношении лечения открытых ран и царапин, использования многоразовых инструментов для удаления зубов, и в отношении повторного использования игл (или флаконов с многоразовыми дозами).

Таблица 2 Варианты первичной профилактики гепатоцеллюлярной карциномы

Общие рекомендации	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Санитарно-просветительная работа по вирусным гепатитам</li> <li>• Санитарно-просветительная работа по злоупотреблению алкоголем и профилактике</li> <li>• Правильное хранение пищевых продуктов для предотвращения заражения афлатоксином и заражения зерновых культур</li> <li>• При возможности, разработать план санитарно-просветительной работы по метаболическому синдрому</li> </ul>
Профилактика первичной инфекции вирусом гепатита	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Улучшение учреждений здравоохранения для предотвращения инфицирования — использование одноразовых шприцев и неиспользование флаконов с множественными дозами препаратов</li> <li>• Практические универсальные предостережения: избегать развития внутрибольничных инфекций (повреждения от уколов иглой и режущими инструментами)</li> <li>• Неонатальная вакцинация против гепатита В. В дополнение к вакцинации: лечение ИГГВ детей, рожденных от HB<sub>e</sub>Ag-позитивных матерей</li> <li>• Вакцинация против гепатита В лиц, входящих в группу риска инфицирования вирусом гепатита В</li> <li>• Если возможно, профилактика после контакта с вирусом гепатита В</li> </ul>
Существующая инфекция вирусом гепатита	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лечение пациентов с гепатитом С*</li> <li>• Лечение пациентов с гепатитом В*</li> </ul>

HB<sub>e</sub>Ag, е антиген гепатита В; ИГГВ, иммуноглобулин гепатита В.

\* Решение о том, какие пациенты нуждаются в терапии против гепатитов В и С – это сложная тема, которая выходит за рамки данного документа.

### 3.2 Вторичная профилактика ГЦК—динамическое наблюдение

В регионах, где возможно проведение эффективного лечения ГЦК, необходимо внедрение скрининговых программ. Если ресурсы для дальнейшего обследования и лечения отсутствуют, то массовое скринирование может быть проведено только там, где существует, по меньшей мере, один из возможных методов ведения пациента: трансплантация печени, резекция,

трансартериальная хемоземболизация (ТАСЕ), или абляция. В некоторых местах используется метод лечения уксусной кислотой (уксусом).

Одним из начальных пунктов скринирования является идентификация асимптомных пациентов с ГЦК. Если у пациентов на момент установки диагноза присутствуют симптомы рака, то прогноз неблагоприятен и лечение, вероятно, будет мало соответствовать понятию «стоимость – эффективность».

### 3.3 Варианты лечения

Эффективные варианты лечения, которые могут или не могут быть доступны в определенных местных обстоятельствах, включают:

- Частичную резекцию печени
- Чрескожные инъекции этанола (ЧИЭ) или радиочастотную абляцию (РЧА)
- Трансартериальную хемоземболизацию (ТАХЭ)

Page: 11

При ведении пациентов с ГЦК традиционная химиотерапия не применяется. Симптоматическое лечение проводится при необходимости и наличии возможностей.

---

## 4 3 Ресурсы среднего уровня

- Регионы с ресурсами среднего уровня определяются как таковые, где для лечения ГЦК доступны методы резекции и абляции, но невозможно проведение трансплантации печени.
- В дополнение к первичной профилактике ГЦК (как выше обсуждалось в разделе «Минимальные ресурсы»), могут быть представлены детальные рекомендации по динамическому наблюдению, диагностике и лечению.
- Оказание услуг здравоохранения для пациентов с ГЦК может быть улучшено с открытием центров высокого качества — концентрация медицинской помощи может привести к улучшению уровня экспертизы, и, таким образом, резекции будут производиться хирургами, понимающими суть заболевания печени и ограничения для каждой методики лечения.

### 4.1 Вторичная профилактика ГЦК—динамическое наблюдение

Когда для лечения ГЦК доступны методы резекции и/или локальной абляции, необходимо подчеркнуть необходимость динамического наблюдения.

Первичная профилактика—например, вакцинация молодых людей против гепатита В—является оптимальной тактикой для снижения риска развития ГЦК. Ранняя диагностика и лечение чрезвычайно важны для увеличения показателя выживаемости, но профилактика развития рецидивов ГЦК все еще продолжает оставаться существенной проблемой.

Наблюдение за пациентами с ГЦК может улучшить раннее выявление заболевания. В целом, варианты лечения гораздо более разнообразны при выявлении ГЦК на ранней стадии.

- Выявление заболевания на ранней стадии – это предпосылка для улучшения прогноза.

- Необходимо поощрять проведение скрининговых программ в регионах, где возможно эффективное лечение ГЦК.
- Факторы риска развития ГЦК хорошо известны, и это позволяет проводить динамическое наблюдение, положительное по коэффициенту «стоимость – эффективность».

Скрининг для раннего выявления ГЦК рекомендуется для следующих пациентов, входящих в группы высокого риска развития заболевания (Таблица 3).

Таблица 3 Критерии для проведения скрининговых исследований для выявления ГЦК

Носители вируса гепатита В	Африканские мужчины в возрасте 20 лет Азиатские мужчины в возрасте 40 лет и старше Азиатские/африканские женщины в возрасте 50 лет и старше Все пациенты с циррозом печени (например, с тромбоцитопенией) Семейный анамнез ГЦК
Цирроз печени, не вызванный вирусом гепатита В	Гепатит С Алкогольный цирроз Генетический гемохроматоз Неалкогольный стеатогепатит Дефицит $\alpha_1$ -антитрипсина (ААТ) Тирозинемия
Общие положения	Наблюдение за ГЦК должно постоянно проводиться у пациентов, ранее отобранных для скринирования – даже после успешного лечения хронического вирусного гепатита у больных с циррозом печени

Динамическое наблюдение включает в себя скрининговые тесты, скрининговые интервалы, диагностические критерии и процедуры повторных вызовов пациентов (Таблица 4).

- В зависимости от клинического состояния и доступных ресурсов, рекомендуется проведение ультразвукового исследования с интервалом в 6 – 12 месяцев.
- В случаях далеко зашедшего заболевания и у пациентов с циррозом печени, ультразвуковое исследование должно проводиться каждые 4 – 6 месяцев.
- Важнейшей предпосылкой служат знания пациента о его заболевании.

Table 4 Техника динамического наблюдения

Ультразвуковое исследование	Результаты показательнее серологических тестов, но зависимы от проводящего исследование оператора
Альфа фетопротеин (АФП)	Исследование АФП имеет известный дисбаланс между чувствительностью и специфичностью

Ультразвуковое исследование + АФП	<p>Повышенный уровень АФП &gt; 200 нг/мл положительно предсказывает наличие ГЦК у пациентов с циррозом печени и наличием образования в печени</p> <p>Хотя данная комбинация улучшает чувствительность, ее проведение не рекомендуется из-за увеличения стоимости и наличие ложноположительных результатов</p>
-----------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

См. “Предостерегающие замечания” в разделе “Диагноз” выше.

#### 4.2 Третичная профилактика ГЦК—рецидивирование

Рецидивирование ГЦК может быть обусловлено мультицентровым карциногенезом или неадекватным первичным лечением. Профилактика рецидивирования ГЦК требует ранней диагностики и полного удаления первичных образований ГЦК.

В настоящее время, нет доказательств эффективности третичной профилактики ГЦК с помощью любого лекарственного агента, включая химиотерапию, терапию HBV и HCV, или интерферон (ИФН).

- Пока все еще не существует безопасного и эффективного химиотерапевтического препарата, способного предотвратить рецидив ГЦК.
- Молекулярно-нацеленные препараты показывают обещающие клинические результаты, но средний уровень выживаемости при их применении неудовлетворителен и эти лекарства очень дороги.
- Анти-HBV оральные аналоги нуклеозидов/нуклеотидов требуются для пациентов хроническим гепатитом В класса А или В по шкале Чайлд - Пью и сопутствующей, как осложнение, ГЦК.

#### 4.3 Оценка

Ведение пациентов с ГЦК меняется. В развитых странах пациенты с ГЦК все чаще оцениваются и ведутся в специализированных центрах мультидисциплинарными группами врачей, состоящими из гепатологов, онкологов, радиологов, хирургов и патологов.

Шкала Барселонского Клинического Центра Печени (BCLC) учитывает различные факторы, относящиеся к стадии развития опухоли, функции печени, физическому состоянию и связанных с раком симптомов. Эта шкала позволяет связать их с предполагаемым вариантом лечения и ожидаемым жизненным прогнозом. На основании показателей шкалы BCLC пациенты могут быть классифицированы, как имеющие:

- Раннюю ГЦК: одиночный узел или три узла  $\leq 3$  см. Для этих пациентов терапия может оказаться эффективной.
- Среднюю стадию ГЦК: многоузловую. Этим пациентам может помочь хемозмболизация.
- Выраженную стадию ГЦК: многоузловую с портальной инвазией. Этим пациентам может помочь паллиативная терапия; также можно рассматривать применение новых препаратов.
- Терминальную стадию ГЦК: очень плохой жизненный прогноз; симптоматическое лечение.

После подтверждения диагноза ГЦК, одним из главных факторов в процессе выбора лечения становится функция печени; также необходимо четкая оценка общего состояния пациента и сопутствующих заболеваний.

Важными аспектами в оценке состояния функции печени являются:

- Классификация по Чайлд - Пью:
  - Билирубин (общий)
  - Сывороточный альбумин
  - Протромбиновое международное нормализованное отношение (МНО)
  - Асцит
  - Печеночная энцефалопатия
- *Вариант:* градиент венозного печеночного давления. Результат исследования  $> 10$  мм рт.ст. может подтвердить наличие клинически выявленной портальной гипертензии, что становится важным при планировании хирургической резекции.

#### 4.4 Варианты лечения

Варианты лечения в основном зависят от функции печени, размера опухоли и наличия или отсутствия метастатического поражения или сосудистой инвазии. В большинстве случаев, такие методы лечения как резекция, радиочастотная абляция или трансплантация печени не осуществимы, что оставляет место только паллиативной терапии. Таким образом, скрининг популяций групп риска является единственным способом выявления опухоли на стадии, при которой возможно попытаться ее лечить. Большинство вариантов лечения дороги и/или требуют наличия специализированных медицинских центров. Резекция и местная абляция представляют собой наиболее вероятные методы лечения ГЦК у пациентов с выявленной во время скрининговой программы опухолью в развивающихся странах.

Оба этих метода позволят надеяться на излечения заболевания только при опухолях малого размера.

- Частичная резекция печени:
  - Возможный эффективный подход для лечения ГЦК.
  - Этот метод показан только немногим из пациентов, что связано с далеко зашедшим заболеванием и/или снижением функции печени.
  - Рецидив может быть вызван либо сохранившейся опухолью, которая в первый раз не была удалена полностью, либо истинным рецидивированием—например, развитием второй независимой опухоли в печени, склонной к малигнизации.
- Чрескожные инъекции этанола (ЧИЭ) или радиочастотная абляция (РЧА):
  - Эти методы безопасны и эффективны, когда резекция не является методом выбора, или когда пациент находится в листе ожидания трансплантации печени.
  - ЧИЭ доступны повсеместно, но требуют, как минимум, проведения ультразвукового исследования .
  - ЧИЭ и РЧА равно эффективны при размерах опухоли  $< 2$  см.
  - РЧА более эффективна, чем инъекции спирта при размере опухоли  $> 3$  см.
  - Некротический эффект РЧА более прогнозируем при любом размере опухоли.

- Трансартериальная хемоземболизация (ТАХЭ). Это – стандарт для лечения пациентов с сохранной функцией печени и наличием заболевания, которое не поддается хирургическому лечению или абляции, но у которых отсутствует внепеченочная диссеминация, нет сосудистой инвазии и симптомов рака.

Таблица 5 представляет современное описание методов лечения, их эффективности при ГЦК и уровня доказательности, которое было разработано экспертной комиссией AASLD.

Таблица 5 Описание экспертной комиссии Американской Ассоциации по Изучению Заболеваний Печени (AASLD) методов лечения, эффективности и уровня доказательности при гепатоцеллюлярной карциноме

Методы лечения	Эффективность	Доказательство*
<i>Хирургические методы</i>		
Хирургическая резекция	Увеличение выживаемости	3iiA
Адьювантная терапия	Недостаточно	1iiA
Трансплантация печени	Увеличение выживаемости	3iiA
Неоадьювантная терапия	Ответ на лечение	2iiDiii
<i>Локально-региональные методы лечения</i>		
Чрескожные методы		
Чрескожные инъекции этанола	Увеличение выживаемости	3iiA
Радиочастотная абляция	Лучший уровень контроля	1iiD
Хемоземболизация	Увеличение выживаемости	1iiA
Артериальная химиотерапия	Ответ на лечение	3iiDiii
Введение радиоактивных веществ ( $I^{131}$ , $Y^{90}$ )	Ответ на лечение	3iiDiii
<i>Системные методы<sup>†</sup></i>		
Сорафениб	Увеличение выживаемости	1iA
Тамоксифен	Нет эффекта	1iA
Системная химиотерапия	Нет эффекта	1iiA
Интерферон	Нет эффекта	1iiA

Источник: Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst 2008;100:698–711.

\* Классификация доказательств адаптирована из Национального Института Рака: [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov). Дизайн исследования: рандомизированное контролируемое исследование, мета-анализ = 1 (двойное слепое 1i; неслепое 1ii).

Нерандомизированные контролируемые исследования = 2. Клинические случаи = 3 (популяционно-основанные 3i; непопуляционно-основанные, последовательные 3ii; непопуляционно-основанные, непоследовательные 3iii). Конечные точки: выживаемость (A), смертность, связанная с причиной (B), качество жизни (C). Непрямые замены (D): выживаемость без заболевания (Di), выживаемость без прогрессирования заболевания (Dii), ответ опухоли на лечение (Diii).

† Хотя сорафениб может быть недоступен для применения в регионах и странах с низкими ресурсами, а, возможно, даже при наличии средних ресурсов, его доказанная эффективность не уступает, а может быть и превышает, эффективность многих системных методов лечения для других типов рака.

#### 4.4.1 Паллиативное лечение

- Пациентам с циррозом печени класса С по шкале Чайлд – Пью может быть предложено только симптоматическое лечение.
- Большинство недавно разработанных экспериментальных методов лечения, таких как брахитерапия и селективное введение радиоактивных веществ (SIRT), доступны в специализированных центрах.

---

## 5 4 Высокие ресурсы

- Регионы с высокими ресурсами определяются, как обладающие доступностью проведения трансплантации печени при лечении ГЦК.
- Для детальной дискуссии вариантов диагностики и терапии, а также интерпретации результатов химиотерапии, необходимо обратиться к Практическим рекомендациям AASLD (Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005;42:1208–36).

Для прямого доступа к практическим рекомендациям AASLD в он-лайн версии, щелкните [здесь](#).