

ГЛАВА 13 ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК (С22.0)

В течение последних десяти лет в Республике Беларусь число ежегодно регистрируемых случаев заболевания гепатоцеллюлярным раком увеличилось в 2,7 раза: с 63 в 2001 году до 173 в 2010 г.

В 2010 году зарегистрировано 111 новых случаев заболевания раком этой локализации среди мужчин и 62 — среди женщин. У 8 больных (4,6%) установлена I стадия заболевания, у 20 (11,6%) – II, у 90 (52,0%) – III стадия, у 20 (11,6%) – IV стадия заболевания, у 35 больных (20,2%) стадия заболевания не была установлена.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости для всего населения республики составил $1,8^{0/0000}$, для мужчин – $2,5^{0/0000}$, для женщин – $1,2^{0/0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости — $1,1^{0/0000}$, $1,9^{0/0000}$, $0,6^{0/0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 163 больных (94 мужчины и 69 женщин). Болезненность в целом по республике составила $1,7^{0/0000}$, $2,1^{0/0000}$ — у мужчин и $1,4^{0/0000}$ — у женщин.

В 2010 году умерло 149 больных раком этой локализации (98 мужчин и 51 женщина). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом $1,6^{0/0000}$, $2,2^{0/0000}$ — у мужчин и $1,0^{0/0000}$ — у женщин, а стандартизованный — $0,9^{0/0000}$, $1,6^{0/0000}$, $0,5^{0/0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения была 73,7%, у мужчин – 75,0%, у женщин – 71,4%.

Соотношение смертности и заболеваемости раком этой локализации выглядело следующим образом: 0,86 – среди всего населения, 0,88 – у мужчин, 0,82 – у женщин.

По данным Белорусского канцеррегистра в структуре первичных раков печени (С22) гепатоцеллюлярный рак (С22.0) занимает 40 - 42 %.

114. Гистологическая классификация

Рекомендуется руководствоваться гистологической классификацией новообразований печени ВОЗ 2000 года.

114.1. Гепатоцеллюлярный рак (печеночно-клеточный рак);

114.2. Фиброламеллярный вариант гепатоцеллюлярного рака;

* – клинически значимым вариантом строения гепатоцеллюлярного рака является только фиброламеллярный.

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является самой распространенной нозологической формой в структуре первичных злокачественных опухолей печени.

114.3. Выделяют следующие образцы гистоархитектуры гепатоцеллюлярного рака:

солидный (компактный);

трабекулярный;

тубулярный;

псевдопапиллярный;
ацинарный (псевдожелезистый) ;
скиррозный.

114.4. Цитологические типы печеночно-клеточного рака следующие:
светлоклеточный;
веретенноклеточный;
плеоморфный;
с остеокластоподобными клетками.

114.5. Редко встречаются лимфоэпителиомоподобный гепатоцеллюлярный рак, рак с нейроэндокринной дифференцировкой. Вышеперечисленные гистологические и клеточные характеристики необходимо учитывать в процессе диагностики и дифференциальной диагностики.

115. Степень злокачественности гепатоцеллюлярного рака определяют по системе Edmondson, Steiner (основано на сравнении опухолевой ткани с тканью нормальной печени):

GX – степень злокачественности не может быть определена;

GI – высокая степень дифференцировки (опухолевые клетки практически не отличаются от гиперплазированных гепатоцитов, злокачественный характер процесса устанавливается по наличию инвазивного роста);

GII – умеренная степень дифференцировки (клетки напоминают нормальные гепатоциты, но с более крупными и гиперхромными ядрами, в просвете ацинусов содержится желчь);

GIИI – низкая степень дифференцировки (опухолевые клетки имеют крупные гиперхромные ядра с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, цитоплазма зернистая, желчных пигментов нет, рост отдельных клеток в сосудистых пространствах);

GIV – недифференцированная/анапластическая карцинома (резкая гиперхромазия ядер, диффузный рост, очаговое веретенноклеточное/мелкоклеточное строение). Метастазы карциномы редко развиваются в «цирротической» печени, на фоне цирроза развиваются первичные опухоли.

116. Классификация TNM (7-е издание, 2009 год)

116.1. T – первичная опухоль.

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

T1 – солитарная опухоль без сосудистой инвазии

T2 – солитарная опухоль с сосудистой инвазией или множественные опухоли ≤ 5 см

T3a – множественные опухоли более 5 см

T3b – одиночная или множественные опухоли с инвазией крупных ветвей воротной и печеночных вен

T4 – опухоль с прямой инвазией в соседние органы, исключая желчный пузырь, или прорастание висцеральной брюшины

116.2. N – регионарные лимфатические узлы.

N_x – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов
 N₀ – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
 N₁ – есть поражение регионарных л/у (л/у ворот печени, вдоль НПВ, вдоль общей печеночной артерии)
 116.3. M – отдаленные метастазы.
 M₀ – нет отдаленных метастазов
 M₁ – есть отдаленные метастазы
 116.4. 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.
 116.5. Оценка фиброза (F),*
 F₀ – сумма баллов 0-4 (от отсутствия фиброза до умеренно выраженного)
 F₁ – сумма баллов 5-6 (выраженный фиброз или цирроз)
 Примечание: * Степень фиброза ткани печени в соответствии со шкалой Ishak является фактором, влияющим на общую выживаемость пациентов, поэтому в TNM классификацию ГЦР включен фактор F (таблица 34).

Таблица 34

Морфологические характеристики	Балл	Степень выраженности фиброза
Нет	0	Нет/слабо выраженный фиброз F ₀
Склерозирование портальных трактов с формированием или без формирования фиброзных прослоек (септ)	1	
Фиброзное замещение большинства портальных трактов	2	
Фиброзное замещение большинства портальных трактов с единичными мостовидными порто-портальными прослойками	3	
Обширное фиброзное замещение портальных зон с формированием мостовидных порто-портальных и порто-центральных прослоек	4	
Выраженные мостовидные фиброзные септы с формированием одиночных ложных долек (неполный цирроз)	5	Цирроз/выраженный фиброз F ₁
Цирроз	6	

116.6. Группировка по стадиям (таблица 35)

Таблица 35

Стадия I	T ₁ N ₀ M ₀
Стадия II	T ₂ N ₀ M ₀

Стадия IIIA	T3aN0M0
Стадия IIIB	T3bN0M0
Стадия IIIC	T4N0M0
Стадия IVA	любая TN1M0
Стадия IVB	любая T любая NM1

117. Другие классификации

117.1. Для определения тактики лечения TNM стадирования недостаточно, что обусловлено наличием сопутствующих заболеваний печени и, в частности, цирроза печени у большинства пациентов ГЦР. Общеизвестная классификация Child-Pugh позволяет установить тяжесть цирроза печени (таблица 36).

Таблица 36

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).

117.2. На основании классификации Child-Pugh, а также факторов распространенности опухоли и уровня α -фетопротейна (АФП) разработана оптимальная прогностическая модель Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) (таблица 37).

Таблица 37

Параметр	Баллы
Child-Pugh:	
А	0
Б	1
С	2
характеристика опухоли:	
1 узел и поражение $< 50\%$	0
много узлов и поражение $< 50\%$	1
массивное распространение или поражение $\geq 50\%$	2
АФП:	
< 400 нг/мл	0
> 400 нг/мл	1
сосудистая инвазия:	

нет	0
есть	1

Модель CLIP и TNM приняты для определения тактики лечения пациентов ГЦР на фоне цирроза консенсусом AJCC и American Hepato-Pancreato-Biliary Association (АНРВА) в 2002 году.

117.3. Прогноз ГЦР неблагоприятный. Общая 5-летняя выживаемость больных ГЦР не превышает 4-10%. Пятилетняя выживаемость после хирургического лечения составляет от 16% при TNM стадии III до 55 % при TNM стадии I. Общая 3-летняя выживаемость после ОТП составляет 88%. При химиотерапии медиана выживаемости составляет 8-13 месяцев, при симптоматической терапии 5-7 месяцев.

117.4. Фиброламмеллярный вариант ГЦР распространен вне эндемических зон по ГЦР, не связан с наличием цирроза любой этиологии и не связан с повышенным уровнем АФП. При такой гистологической форме рака прогноз заболевания более благоприятный.

118. Группы риска и сроки наблюдения

К группе повышенного риска ГЦР относятся пациенты с циррозом печени вследствие гепатита В, с высоким титром ДНК вируса гепатита В без цирроза, с гепатитом С и алкогольным циррозом печени. С целью выявления раннего рака проводится УЗИ органов брюшной полости и определение уровня АФП с интервалом в 6-12 месяцев.

119. Диагностические мероприятия

119.1. Оценка клинического статуса пациента (КСП)

119.2. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

серореакция на сифилис (по показаниям);

выявление поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), а также антител к вирусам гепатита В и С;

качественное определение ДНК/РНК вирусов гепатита В/С. В случае положительного результата – использование методик количественного определения вирусов, определение антител к вирусам, антигенам (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, Са, Cl);

опухолевые маркеры (АФП, РЭА);

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

119.3. Инструментальная, интраскопическая и инвазивная диагностика:

ЭКГ;

рентгенография органов грудной клетки;

фиброзофагогастродуоденоскопия;

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, сосудов печени и нижней полой вены;

компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастным усилением;

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).

119.4. По показаниям:

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

МРТ;

ангиографическое исследование печени;

ирригоскопия, колоноскопия;

гепатосцинтиграфия.

По дополнительным показаниям при клинически заподозренной генерализации и/или нерезектабельности опухолевого процесса, а также при планировании ортотопической трансплантации печени (ОТП) выполняется компьютерная томография органов грудной полости, сцинтиграфия костей скелета. Допустимо также выполнение лапароскопии и/или диагностической лапаротомии.

120. Общие принципы лечения

Лечение каждого пациента ГЦР определяется консилиумом специалистов. Тактика лечения пациентов ГЦР зависит от наличия или отсутствия цирроза печени, распространенности болезни, характера роста опухоли, функциональных резервов печени, а также КСП. Возможные варианты лечения включают хирургическое лечение (резекцию печени и ОТП), рентгеноэндоваскулярные и аблационные методики, лучевую и цитостатическую терапию.

120.1. Хирургическое лечение.

120.1.1. Резекция печени.

Основным методом лечения пациентов с резектабельным раком печени и КСП 0-1 является хирургический. При ограниченных резервах печени последовательное применение ХЭПА 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. При циррозе печени объем остающейся печени должен быть не менее 40%. В данном случае при ХЭПА эмболизационная смесь вводится селективно или суперселективно.

При отсутствии цирроза печени при I-III (TNM) выполняется операция в объеме анатомической резекции печени (лобэктомии, гемигепатэктомии или

расширенной гемигепатэктомии), с лимфодиссекцией печеночно-двенадцатиперстной связки. Предпочтительнее передний доступ при резекции. 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.

К критериям нерезектабельности относятся наличие цирроза Child-Pugh В-С, уни и/или билобарное поражение с невозможностью сохранить более 40% паренхимы печени, инвазия сосудов ворот печени, инвазия НПВ, наличие региональных и отдаленных метастазов, инвазия соседних структур и/или органов, исключая желчный пузырь.

120.1.2. ОТП.

Показаниями для ОТП у пациентов ГЦР на фоне цирроза являются Миланские критерии (одиночная опухоль ≤ 5 см, 2 или 3 опухоли ≤ 3 см, отсутствие сосудистой инвазии). Очередность пациентов на ОТП определяется согласно формуле Model for End-stage Liver Disease (MELD) с учетом вида цирроза печени.

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

120.2. Адьювантная терапия.

Эффективных схем адьювантной терапии после хирургического лечения нет.

120.3. Аблационные методики.

Показаниями для РЧА является размер опухолевого узла до 5 см и количество не более 4. РЧА 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 10-30 мл 96% этилового спирта. Вместо спирта может применяться 50% уксусная кислота. Как самостоятельный метод паллиативного лечения может применяться криодеструкция.

120.4. Лучевая терапия.

Лучевая терапия может использоваться с паллиативной целью у больных с нерезектабельной опухолью или при наличии противопоказаний к другим методам локального воздействия. Лучевая терапия должна проводиться в

условиях 3D планирования. При этом подведенная СОД зависит от объема облучения печени (таблица 38).

Таблица 38

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

При размерах опухолевых узлов до 6 см и их числом не более 3 возможно проведение стереотаксического облучения при наличии необходимого радиологического оборудования.

120.5. Химиотерапия ГЦР.

Стандартной схемы химиотерапии ГЦР не существует. Возможности химиотерапии ограничены – развивается объективный эффект без значимого повышения выживаемости.

120.6. Паллиативное лечение.

ХЭПА применяется как самостоятельный метод паллиативного лечения. Проводится при нерезектабельных опухолях, а также как метод терапии сдерживания при планировании ОТП. В качестве терапии сдерживания возможно сочетание ХЭПА и радиочастотной абляции (РЧА).

ХЭПА противопоказана при многоузловом билобарном раке, при экстрапеченочных метастазах.

При тромбозе воротной вены и при наличии артерио-портального шунта возможно проведение только суперселективной ХЭПА.

120.7. Резюме по лечению

Алгоритм лечения пациентов ГЦР представлен на рисунке 4.

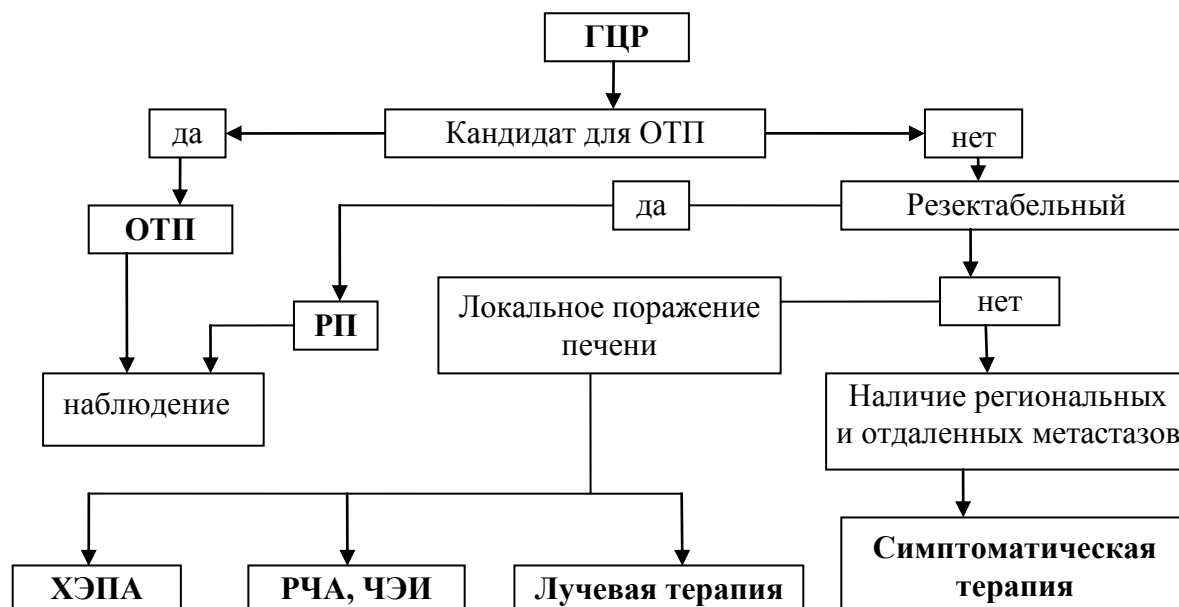


Рисунок 4. Алгоритм лечения пациентов ГЦР

121. Наблюдение, сроки и объем обследования

121.1. Режим наблюдения:

первый год – 1 раз в 3 месяца;

второй год – 1 раз в 6 месяцев;

в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

после ОТП в течение первых 6-ти месяцев наблюдение ежемесячно с консультацией в центре трансплантации.

121.2. Объем обследования:

общий и биохимический анализ крови;

онкомаркер (АФП);

УЗИ и/или КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;

рентгенография органов грудной клетки.

По показаниям:

фиброгастродуоденоскопия;

ангиография;

МРТ органов брюшной полости;

сцинтиграфия костей скелета.