**ГЛАВА 13**

**ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК (С22.0)**

Таблица 13.1

Основные статистические показатели С22.0

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Число** | |
| 2011 | 2016 |
| Число вновь выявленных случаев заболевания | 396 | 483 |
| Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель) | 4,2 | 5,1 |
| Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 3,4 | 3,1 |
| Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 12,2 | 9,1 |
| Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 57,6 | 45,0 |
| Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 26,8 | 42,8 |
| Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность  в %) | 73,4 | 67,4 |
| Умерло от злокачественных новообразований | 317 | 358 |
| Смертность на 100 000 населения грубый интенсивный показатель | 3,3 | 3,8 |
| Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели) | 78,6 | 74,5 |
| Число пациентов, состоящих на учете на конец года | 411 | 518 |
| Из них состоящих на учете 5 и более лет, % | 27,0 | 28,2 |

**13.1. Гистологическая классификация.**

Рекомендуется руководствоваться гистологической классификацией новообразований печени ВОЗ 2000 года.

13.1.1. Гепатоцеллюлярная карцинома (печеночно-клеточная карцинома);

13.1.2. Фиброламеллярный вариант гепатоцеллюлярной карциномы;

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

13.1.3. Гистологическая классификация злокачественных опухолей печени ВОЗ 2000 года включает эпителиальные, неэпителиальные и опухоли различного происхождения.

Эпителиальные злокачественные опухоли:

8170/3 гепатоцеллюлярная карцинома;

8160/3 интрапеченочная холангиокарцинома (карцинома периферических желчных протоков);

8161/3 цистаденокарцинома желчных протоков;

8180/3 сочетанная гепатоцеллюлярная и холангиоцеллюлярная карцинома;

8970/3 гепатобластома;

8020/3 недифференцированная карцинома.

Неэпителиальные злокачественные опухоли:

9133/1 эпителиоидная гемангиоэндотелиома;

9120/3 ангиосаркома;

8991/3 эмбриональная саркома (недифференцированная саркома);

8900/3 рабдомиосаркома.

Опухоли различного происхождения:

8815/0 одиночная фиброзная опухоль;

9080/1 тератома;

9071/3 опухоли желточного мешка (опухоли эндодермального синуса);

8980/3 карциносаркома;

9140/3 Капоши саркома;

8963/3 рабдоидные опухоли.

13.1.4. Цитологические типы печеночно-клеточного рака следующие: светлоклеточный;

веретеноклеточный;

плеоморфный;

с остеокластоподобными клетками.

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

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

GХ – 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);

GIII – 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 веретеноклеточное/мелкоклеточное строение). Метастазы карциномы редко развиваются в «цирротической» печени, на фоне цирроза развиваются первичные опухоли.

**13.3. Классификация TNM**(8-е издание, 2017 год).

13.3.1. Т – первичная опухоль.

Tх – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

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

Т1а – одиночная опухоль ≤2,0 см

Т1в – 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

13.3.2. N – регионарные лимфатические узлы.

Nx – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 – есть поражение региональных л/у (л/у ворот печени, вдоль НПВ, вдоль общей печеночной артерии)

13.3.3. М – отдаленные метастазы.

М0 – нет отдаленных метастазов

М1 – есть отдаленные метастазы

13.3.4. Патологическая классификация pTNM.

Категории рТ, pN соответствуют категориям Т 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 13.1.

Таблица 13.2

Группировка по стадиям

|  |  |
| --- | --- |
| Стадия Iа | T1аN0M0 |
| Стадия Iв | T1вN0M0 |
| Стадия II | T2N0M0 |
| Стадия IIIA | T3N0M0 |
| Стадия IIIВ | T4N0M0 |
| Стадия IVА | любая TN1M0 |
| Стадия IVБ | любая T любая NM1 |

**13.4. Другие классификации.**

13.4.1. Для определения тактики лечения TNM стадирования недостаточно, что обусловлено наличием сопутствующих заболеваний печени и, в частности, цирроза печени у большинства пациентов ГЦР. Общепризнанная классификацияChild-Рugh позволяет установить тяжесть цирроза печени (таблица 13.2).

Таблица 13.3

Классификация степени тяжести цирроза печени поChild-Рugh

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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).

**13.5. Группы риска и сроки наблюдения.**

К группе повышенного риска ГЦР относятся пациенты с циррозом печени любой этиологии, история заболевания гепатитом Б без цирроза. С целью выявления раннего рака проводится УЗИ органов брюшной полости и определение уровня АФП с интервалом в 6-12 месяцев.

**13.6. Диагностические мероприятия.**

13.6.1. Оценка клинического статуса пациента (КСП)

13.6.2. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

серореакция на сифилис (по показаниям);

выявление поверхностного антигена вируса гепатита В (HВsAg), 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, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, альбумин, электролиты – К, Na, Са, Cl);

опухолевые маркеры (АФП);

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

13.6.3. Инструментальная, интраскопическая и инвазивная диагностика:

ЭКГ;

Компьютерная томография органов грудной клетки;

эзофагогастродуоденоскопия;

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).

13.6.4. 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;

ангиографическое исследование печени;

колоноскопия, ирригоскопия (по показаниям);

гепатосцинтиграфия.

По дополнительным показаниям при клинически заподозренной генерализации и/или нерезектабельности опухолевого процесса, сцинтиграфия костей скелета, ФДГ ПЭТ-КТ. Допустимо также выполнение лапароскопии и/или диагностической лапаротомии.

**13.7. 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. Возможные варианты лечения включают хирургическое лечение (резекцию печени и ОТП), рентгеноэндоваскулярные и аблационные методики, лучевую и цитостатическую терапию.

Для определения тактики и прогнозирования результатов лечения целесообразно помимо TNM стадирования и классификации Child-Рugh 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 = (log10 билирубин ×0.66) + (альбумин × -.085). Прогностическая модель АЛБИ включает три диапазона интегрированного показателя, в зависимости от чего общая выживаемость пациентов статистически значимо различается (таблица 13.3).

Таблица 13.4

Прогностическая модель АЛБИ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель АЛБИ | Грейд | Медиана общей выживаемости при хирургическом лечении, мес. | Медиана общей выживаемости при системной терапии\*, мес. |
| ≤ -2,6 | А1 | 85,6 | 12,7 |
| -2,6> ≥ -1,39 | А2 | 46,5 | 7,2 |
| > -1,39 | А3 | 15,5 | 3,6 |

\*выживаемость пациентов с нерезектабельными или рецидивными опухолями по результатам клинических испытаний с использованием сорафениба

13.7.1. Хирургическое лечение.

13.7.1.1. Резекция печени.

Основным методом лечения пациентов с резектабельным ГЦР 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. Вариантом хирургического лечения при ограниченных резервах печени может быть выполнение операции в 2 этапа. 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 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 аблация (РЧА) опухоли.

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

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 13.4.

Таблица 13.5

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-PughA (исключительных случаях при циррозе Child-Pugh В) и подозрении на наличие синдрома портальной гипертензии и технических возможностях показано измерение HVPG.

К критериям нерезектабельности относятся наличие цирроза Child-Pugh В-С, 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.

13.7.1.2. 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[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.

13.7.2. Адъювантная терапия.

Эффективных схем адъювантной терапии после хирургического лечения нет.

13.7.3. Аблационные методики.

Показаниями для аблации является размер опухолевого узла до 5 см и количество не более 4. Аблация проводится под ультразвуковым, компьютерным, лапароскопическим контролем или при лапаротомии. Эффект аблации 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). Вопухолевый узел вводится 10-20 мл 96% этилового спирта. Вместо спирта может применяться 50% уксусная кислота. Как самостоятельный метод паллиативного лечения может применяться криодеструкция.

13.7.4. 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 13.5).

Таблица 13.6

Зависимость дозы от объема опухоли

|  |  |
| --- | --- |
| 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.

13.7.5. Системная цитостатическая терапия ГЦР.

При наличии отдаленных нерезектабельных метастазах и/или нерезектабельной опухоли и невозможности использования методов локального воздействия используется системная противоопухолевая терапия.

Сорафениб 400 мг внутрь 2 раза в день. Терапия до прогрессирования или развития осложнений.

Регорафениб 160 мг внутрь 1 раз в день в первые 21 день 28 дневного цикла, интервал 7 дней. Терапия до прогрессирования или развития осложнений.

13.7.6. 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 аблации.

Ограниченное применение ХЭПА при многоузловом билобарном раке, при экстрапеченочных метастазах.

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

13.7.7. Резюме по лечению

Алгоритм лечения пациентов ГЦР представлен на рисунке 13.1.

Локальное поражение печени

Компенсаторная терапия, ЭВВ

Кандидат для трансплантации печени?

Аблационные методики, эмболизационные методики, радиоэмболизационные методики, стереотаксическая лучевая терапия на основании характеристик опухоли, локализации

**Child-Pugh A/B\***

Тяжесть фоновых заболеваний печени (цирроз)

**ГЦР**

Локализация, размер, экстрапеченочные метастазы

Нерезектабельная

опухоль

нет

Резектабельная

опухоль

опухоль

**Child-Pugh С**

Интраоперационная ревизия, ИОУЗИ

Резектабельная

опухоль

Нерезектабельная

опухоль

Возможность аблационных методик

Да

Возможность трансплантации

Экстрапеченочные метастазы

Количество и размер опухолевых узлов

> 5см

Системная или симптоматическая

терапия\*\*

Более одного

≤ 5см

один

≤5см

Резекция печени

Терапия сдерживания\*\*\*: аблационные и/или эмболизационные методики

ЭВВ – эмболизация воротной вены;

ИОУЗИ – интраоперационное УЗИ;

\* – Резекции печени при циррозе Child-PughB 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;

Рисунок 13.1 — Алгоритм лечения пациентов ГЦР

**13.8. 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 цитостатическая терапия, симптоматическая терапия).

**13.9. Наблюдение, сроки и объем обследования.**

13.9.1. Режим наблюдения:

первый год – 1 раз в 3 месяца;

второй год – 1раз 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.

13.9.2. 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.