ISSN 1726-9814

Отечественная Школа Онкологов

Практическая ОНКОЛОГИЯ

Ежеквартальный тематический журнал

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК



20-й год издания

Android

iOS

Т. 20, №3, 2019



® ТОМ 20, №3, 2019

Редакционная коллегия журнала:
Главный редактор –
В.М. Моисеенко, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Зам. главного редактора –
С.А. Тюляндин, д.м.н., профессор (Москва)
Ответственный секретарь –
Н.Х. Абдулоева, к.м.н. (Санкт-Петербург)

Члены редакционной коллегии:
П.В. Балахнин, к.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.М. Волков, к.м.н. (Санкт-Петербург)
Ш.Х. Ганцев, д.м.н., профессор, член-корреспондент Академии наук Республики Башкортостан (Уфа)
Н.В. Деньгина, к.м.н. (Ульяновск)
Е.Н. Имянитов, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург)
С.Я. Максимов, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Ф.В. Моисеенко, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Р.В. Орлова, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
И.В. Решетов, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Москва)
М.Б. Стенина, д.м.н. (Москва)
В.А. Чубенко, к.м.н. (Санкт-Петербург)

Журнал учрежден
ООО «Центр ТОММ»,
директор *Д.В. Пеховский*
Издается по материалам «Отечественной школы онкологов»

Журнал зарегистрирован Государственным комитетом Российской Федерации по печати.
№ П 4235 от 28 января 2000 г.
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере информационных технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС 77-55020 от 14.08.2013 г.

Электронная версия журнала на сайте:
http://www.practical-oncology.ru

Адрес для переписки:
198215, Санкт-Петербург,
Бульвар Новаторов, д. 84/2 – 28.
ООО «Центр ТОММ»

Отпечатано в типографии
ООО «Туруселл».
Номер подписан в печать 23.09.2019.
Тираж 1200 экз. Объем 11,5 п.л.
Распространяется по подписке.
Каталог «Пресса России».
Подписной индекс **91871**

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. (по состоянию на 07.06.2017 г.)

СОДЕРЖАНИЕ

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ СТАДИРОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА НА ФОНЕ ЦИРРОЗА
В.Ю. Косырев **169**

ЭТИОЛОГИЯ, СКРИНИНГ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА: УСПЕХИ И НОВЫЕ ВЫЗОВЫ, СВЯЗАННЫЕ С ЭПИДЕМИЕЙ ОЖИРЕНИЯ
П.В. Балахнин, А.С. Шмелев, Е.Г. Шачинов, В.И. Малькевич **179**

РОЛЬ МЕТОДОВ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ РАДИОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА
Б.И. Долгушин, В.Ю. Косырев **203**

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА
Ж. Чинбурэн, Д.Т. Арыбжанов **212**

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ
В.В. Бредер, К.К. Лактионов **232**

ДОСТУПНОСТЬ СОВРЕМЕННОЙ АНТИЭМЕТОГЕННОЙ ТЕРАПИИ В РОССИИ: АНАЛИЗ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЗАКУПОК ДЛЯ ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ
А.А. Румянцев, А.С. Тюляндина, М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, И.А. Покатаев, Н.А. Румянцев, С.А. Тюляндин **243**

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
А.А. Михетько, О.В. Ивко, С.В. Петрик, О.Б. Ткаченко, М.В. Гринкевич, А.Н. Сидорова, Ю.В. Петрик, Е.С. Шалина, А.А. Михетько **253**

© В.Ю. Косырев, 2019
УДК 616.36-006.6-08
ББК 55.694.135-5
DOI: 10.31917/2003169

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ (Москва, Россия)

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ СТАДИРОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА НА ФОНЕ ЦИРРОЗА

В.Ю. Косырев

MODERN STRATEGIES OF STAGING AND TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CIRRHOSIS

В.Ю. Косырев
Доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник,
лаборатория интервенционной радиологии,
НИИ клинической и экспериментальной радиологии,
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ,
115478, Москва, Каширское шоссе, 23.
E-mail: vkosirev@mail.ru.

V.Y. Kosyrev
Doctor of Medicine,
Leading Researcher,
Laboratory of Interventional Radiology,
Research Institute of Clinical and Experimental Radiology,
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
115478, Moscow, Kashirskoe shosse, 23.
E-mail: vkosirev@mail.ru.

В обзоре приводится эволюция систем стадирования ГЦР по мере обретения новых данных об особенностях его канцерогенеза. Рассматриваются основные системы стадирования: Tumor-Node-Metastasis (TNM), Okuda, Barcelona Clinic Liver Cancer system (BCLC), Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), Hong Kong Liver Cancer (HKLC) и другие, с точки зрения их прогностической значимости. Автор приходит к выводу, что многообразие классификаций ГЦР свидетельствует о некоторой неудовлетворенности всех заинтересованных специалистов в существующих системах. Вместе с тем, классификация BCLC, будучи несколько консервативной, несмотря на 20-летнюю историю ее применения, в настоящее время остается одним из наиболее удобных инструментов в определении оптимальной лечебной тактики и прогноза больных ГЦР.

Ключевые слова: *гепатоцеллюлярный рак; системы стадирования TNM, BCLC, HKLC.*

This review presents the evolution of HCC staging systems as the acquisition of new data about the features of its carcinogenesis. The main staging systems are considered: Tumor-Node-Metastasis (TNM), Okuda, Barcelona Clinic Liver Cancer system (BCLC), Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), Hong Kong Liver Cancer (HKLC) and others, in terms of their predictive significance. The author comes to the conclusion that the variety of classifications of the HCC indicates a certain dissatisfaction of all interested specialists in existing systems. At the same time, the BCLC classification, being somewhat conservative, despite the 20-year history of its application, currently remains one of the most convenient tools in determining the optimal therapeutic tactics and prognosis of patients with HCC.

Keywords: *hepatocellular cancer; staging systems TNM, BCLC, HKLC.*

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) печени остается на 6-м месте в мире по частоте выявления в ряду всех злокачественных опухолей и на 4-м месте в мире по причинам смертельных исходов у онкологических больных [1]. Особенностью заболевания, является его тесная связь с хроническими воспалительными процессами в печени, главным образом, имеющими вирусную этиологию, циррозом печени, включая криптогенный, некоторыми обменными нарушениями.

Подтвердив диагноз ГЦР, перед клиницистом возникают следующие задачи, которые требуют максимально быстрого решения – определить прогноз и разработать оптимальную стратегию лечения. Оба эти вопроса напрямую связаны со стадией заболевания. Кроме того, стратификация больных необходима для анализа результатов лечения, обмена достоверной информацией между разными медицинскими центрами, проведения научных исследований.

Очевидно, что хронические, длительно протекающие воспалительные процессы в печени, приводят к функциональному истощению органа и именно это обстоятельство во многих случаях имеет определяющее прогностическое значение, независимо от наличия злокачественной опухоли и степени ее распространенности. Кроме того, недостаточные ресурсы печени зачастую не позволяют провести хирургическое лечение пациентам, даже при минимальном объеме опухолевого поражения. По этой причине, вырабатывая лечебную стратегию у больных ГЦР, сегодня обязательно учитывают помимо, собственно, распространенности опухолевого процесса, функциональное состояние органа. Таким образом, две ключевые задачи при обследовании больных ГЦР заключаются в адекватной оценке объема опухолевого поражения и оценке функционального состояния печени. На первый взгляд, имеющийся сегодня арсенал современных диагностических опций, включая методы инструментальной и лабораторной диагностики, наличие алгоритмов диагностического поиска и различных классификаций, позволяют оперативно и точно получить ответ на все поставленные вопросы. И это суждение справедливо примерно для половины больных ГЦР, в то время, как в отношении другой половины пациентов все оказывается не так очевидно. Это связано с не всегда однозначной интерпретацией данных лучевых методов исследования на фоне цирроза печени, а также с длительным латентным периодом заболевания и отсутствием каких либо проявлений на ранних и специфических клинических проявлений на поздних стадиях опухолевого процесса. Учитывая перечисленные выше обстоятельства, и тот факт, что спектр этиологических факторов цирроза и иных хронических воспалительных состояний печени весьма широк, вопрос создания единой универсальной классификации ГЦР, в которой бы рассматривались все особенности развития заболевания, состояние печени, общее состояние пациента, выделялись и оценивались бы прогностические факторы и популяционные особенности до сих пор остается открытым. Тем не менее, в разное время было разработано более 10 (Tumor-Node-Metastasis (TNM) [2], Okuda[3], Barcelona Clinic Liver Cancer system (BCLC) [4], Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) [5], Japan Integrated Staging score (JIS) [6], Hong Kong Liver Cancer (HKLC) [007–12],Chinese University Prognostic Index (CUPI) [8], Group ed'Etudeet de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire Prognostic classification (GETCH) [9], Model to Estimate Survival in Ambulatory HCC Patients (MESIAH) [10] и др.) различных классификаций ГЦР. Основные показатели, отражаемые в большинстве этих классификаций – функция печени, уровень АФП, общее состояние пациента (ECOG или Karnofsky), количество и размеры опухолевых узлов, наличие/ отсутствие макро- и микрососудистой инвазии, наличие/ отсутствие внепеченочных проявлений. Эти показатели оказывают существенное влияние на исход заболевания.

Все существующие в настоящее время классификации (системы стадирования) можно условно разделить на прогностические модели (TNM, Okuda, CLIP и др.) и, по сути, алгоритмы с более широкими задачами, определяющие оптимальные пути лечения больных ГЦР (BCLC, HKCL и др.).

Первым важным этапом в систематизации онкологических новообразований, включая ГЦР, стала классификация TNM, применяемая, прежде всего, для описания анатомического распространения опухоли, определяемого её клиническими и гистологическими особенностями. Систематизируя данные об объеме и особенностях опухолевого поражения и, соотнося эту информацию с потенциалом лечебных опций, применимых в данном случае, становится возможным формирование прогностических моделей дальнейшего исхода заболевания. Первая версия классификации TNM вышла в 1968 году. За уже более, чем 50 летний период в онкологии и, в целом в медицине, произошло большое количество событий, повлиявших на эволюцию систем стадирования. Если говорить о ГЦР, то стала очевидной проблема коморбидных состояний печени, играющих важную роль в канцерогенезе и исходе заболевания. Сегодня на принципиально ином уровне находится диагностика рака печени, включая способы лучевой визуализации с применением МРТ с гепатотропными контрастными средами и иммуно-генетические методы исследования опухолевой ткани. Печень остается уникальным органом, ортотопическая трансплантация которого в онкологии, в ряде случаев, может приводить к исцелению, а в большинстве клинических ситуаций позволяет существенно увеличить уровень общей выживаемости. В настоящее время пересмотрена концепция локорегионарного лечения в онкологии, и, применительно к ГЦР, это направление уже рутинно

применяется на различных этапах развития заболевания, включая самые ранние (при солитарных опухолях менее 2 см) и распространенные процессы, когда объем пораженной паренхимы может превышать 50%. Даже при наличии отдаленных метастазов при ГЦР пациенты сегодня имеют шанс прожить год и более, получая системную терапию. Перечисленные новые возможности в диагностике и лечении ГЦР привели к тому, что удельный вес инкурабельных больных, подлежащих только симптоматическому лечению, сегодня составляет около 10%, причем, главным образом, невозможность проведения противоопухолевого лечения определяется наличием декомпенсированного цирроза печени.

Все перечисленные обстоятельства, оказали существенное влияние на эволюцию систем стадирования ГЦР.

В основе всех классификаций ГЦР лежат клинические и/или анатомические и/или радиологические признаки. Показатели TNM, в том или ином виде, интегрированы во все современные алгоритмы и прогностические шкалы. Очевидно, что адекватная оценка критерия «Т» (количество, размеры и отношение опухолевых узлов к венам (макрососудистая инвазия)), наряду с показателями «N» и «M» имеют принципиальное значение. В этой связи, важным вопросом является применение максимально достоверных диагностических опций, среди которых в настоящее время, по мнению ряда авторитетных специалистов, наиболее удобным инструментом можно считать систему отчетов и данных визуализации печени LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System). Она представляет собой стандартизированную классификационную шкалу, оценивающую вероятность наличия у больного гепатоцеллюлярного рака по данным КТ, МРТ, выполненных с контрастным усилением.

Разработанная специалистами в области визуализации печени LI-RADS присваивает наблюдениям категории, которые отражают относительную вероятность опухолевого поражения печени доброкачественной или злокачественной природы, включая ГЦР. Определение категорий базируется главным образом на основных характеристиках изображений, но для повышения достоверности или корректировки категорий LI-RADS используются и вспомогательные признаки, которые могут в большей степени соответствовать злокачественному процессу в целом или ГЦК в частности, тем самым повышая категории до LR-4 либо, напротив, в большей степени свидетельствовать о доброкачественном заболевании, понижая категорию на одну ступень. Если вспомогательные признаки оказываются конфликтующими с основными, то последние имеют приоритет в определении категории [11, 12].

Первой системой стадирования опухолей была классификация TNM.

После многолетней предварительной работы в 1968 году Комитет по Номенклатуре и Статистике опухолей (UICC subsequently established a Special Committee on Clinical Stage Classification), созданный Международным противораковым союзом (Union Internationale Contre le Cancer (UICC)) представил первую версию классификации TNM (UICCTNM pocket book, The Livrede Poche, 1st edition). Через 6 лет (в 1974 году) была издана 2-я редакция этой классификации, в которой, в разделе «Печень (включая рак внутрипеченочных желчных протоков)» (С.22.0; С.22.1) критерий Т1 подразумевал наличие любой солитарной опухоли без сосудистой инвазии, не зависимо от размеров узла, а Т2 – наличие солитарной опухоли с сосудистой инвазией, не зависимо от размеров узла или множественные опухолевые узлы, размерами до 5 см [13].

Параллельно, TNM UICC, американским комитетом по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) разрабатывалась аналогичная классификация, в первой версии которой (издание 1977 года) раздел «Печень» отсутствовал вообще [14, 15], в основу критерия Т были положены количество, размеры и локализация опухолевых узлов в пределах долей печени, независимо от их связи с сосудами. Так Т1 определялся как солитарная опухоль до 3 см, локализующаяся в пределах одной доли, независимо от отношения к сосудам. Т2 подразумевал наличие солитарной опухоли (Т2а) более 3 см в пределах одной доли либо множественных опухолевых узлов любого размера, в пределах одной доли, так же, независимо от взаимоотношения с сосудами. Вместе с тем учитывалось наличие цирроза печени. В зависимости от этого критерия все стадии (I–IV) подразделялись на две: А и В при его отсутствии или наличии, соответственно [15]. Отсутствие показателя инвазии сосудистой стенки существенно снижал достоверность этой системы. Влияние сосудистой инвазии на общую выживаемость сегодня не вызывает сомнения и убедительно продемонстрировано в работе Chen-Hsi H. с соавт. (2015 год), в которой оценивалась общая 3-летняя выживаемость в группе 89 больных ранним ГЦР. Этот показатель в общей группе составил 71%, а в зависимости от наличия/ отсутствия инвазии оказался равным 62,1% и 92,8% ($p<0,003$) [16].

В 1987 году классификации TNM UICC и AJCC были унифицированы и, начиная с 4-й версии, классификация TNM стала единой (UICC/ AJCC). Сегодня эта классификация одобрена всеми национальными Комитетами TNM. В настоящее время в мире актуальна 8-я версия, согласно которой, критерий Т1 разделен на 1а и 1б для одиночной опухоли без сосудистой инвазии до 2 см и более 2 см, соответственно. Т2 определяется как одиночная опухоль с сосудистой инвазией или множественные опухоли до 5 см [17].

С точки зрения оценки резектабельности при ГЦР, эта классификация в целом была и остается,

подходящей, однако, современная версия не подразумевает адекватного анализа функциональных ресурсов печени.

Первая классификация ГЦР, разработанная Okuda (1985 год), включала долю (процент) опухолевого поражения печени и маркеры функциональной состоятельности печени – асцит, уровень альбумина и билирубина, при этом не учитывала характер внутри- и внепеченочного распространения опухоли [3].

Система, разработанная Okuda K. с соавт. более 30 лет назад, явилась первой успешной попыткой объединить анатомические особенности опухоли и степень функциональных изменений печени. При анализе учитывается объем опухолевого поражения (более/менее 50% печени) и три показателя тяжести цирроза печени: асцит, уровень сывороточного альбумина и билирубина. Факторами неблагоприятного прогноза считаются: объем поражения паренхимы печени >50%, уровень альбумина <3 g/dL, уровень общего билирубина >3 mg/dL. При отсутствии любого из этих факторов стадия заболевания определяется как Stage I, а при наличии 1–2 и 3–4 факторов – как Stage II и Stage III, соответственно. Система получила широкое распространение и использовалась на протяжении двух десятилетий. Однако, уязвимым элементом данной системы оставалось то, что ряд важных показателей, таких как инвазия портальной вены, количество и размеры опухолевых узлов, внепеченочное опухолевое поражение не принимались во внимание. Более того, появление новых систем лучевой диагностики, позволяющих выявлять единичные новообразования в печени менее 10 мм, побудили к разработке новой прогностической шкалы, так как грубое определение ранней стадии (Stage I) системы Okuda (поражение менее 50% объема печени, отсутствие асцита и нормальные показатели альбумина и билирубина), не позволяло адекватно оценивать лечебные перспективы больных ГЦР на начальном этапе развития заболевания [19, 20].

При ретроспективном анализе итальянские исследователи выделили 5 независимых факторов прогноза (класс цирроза Child – Pugh, размер и количество очагов, наличие тромбоза воротной вены (ТВВ) и уровень альфа-фетопротеина (АФП) плазмы) и разработали систему стадирования ГЦР на основании суммы баллов CLIP (Cancer of the Liver Italian Program). Ретроспективные исследования в Канаде, Японии и Европе подтвердили прогностическую значимость CLIP [7], но в крупном анализе (n=906), проведенном в Китае, CLIP показала очень слабую корреляцию с выживаемостью [18]. Возможно, подобное расхождение объясняется доминированием в азиатском регионе хронического вирусного гепатита В (ХВГ В), как фактора риска ГЦР, тогда как в европейских странах, Японии и Канаде преобладает хронический вирусный гепатит С (ХВГ С).

Следующим важным шагом в направлении разработки прогностической модели ГЦР стало создание системы CLIP (1998 год), основанной на ретроспективном анализе 435 клинических случаев ГЦР (в подавляющем большинстве – на фоне цирроза печени). Интересным представляется тот факт, что более половины больных (56,8%) получали различные виды локорегионарной терапии, а только хирургическое лечение было проведено небольшой группе больных (2,7%). Данная система превосходит по прогностической значимости классификации TNM и Okuda, так как учитывает ряд важных параметров: степень выраженности цирроза печени (по Чайлд-Пью), количество опухолевых узлов (солитарный или множественные), внутрипеченочное распространение (> или <50%), уровень АФП (> или <400 ng/mL) и наличие/отсутствие тромбоза портальной вены (т.е. показатели функционирования печени и объем ее опухолевого поражения). Все эти показатели достаточно легко определяются у больных ГЦР и классификация применима для подавляющего большинства пациентов. В 2000 году были опубликованы данные о валидизации этой системы в ходе проспективного клинического исследования 196 больных ГЦР на фоне цирроза. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. [5]. По этой причине система CLIP в 2002 году была предложена American Hepato-Pancreato-Biliary Association и the AJCC в качестве базовой для больных ГЦР [21]. Прогностическая значимость системы была подтверждена для японской, канадской и немецкой когорт больных. Кроме того, в исследовании Zhao W.H. с соавт. (2002 год), которые провели ретроспективный анализ 173 случаев ГЦР (главным образом, на фоне гепатита В) среди китайских больных, перенесших резекцию печени, был продемонстрирован высокий предиктивный потенциал системы. Аналогичные результаты были получены и при изучении выживаемости 131 случая неоперабельных больных корейской популяции после ТАХЭ [22–26].

Однако, несмотря на большую прогностическую значимость CLIP, по сравнению с Okuda, оставалась некоторая неудовлетворенность в отношении анализа ранних стадий ГЦР [27]. По этой причине появились различные модификации. В 2011 году были опубликованы результаты двух работ из одного научного коллектива (The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston) под руководством Kaseb A.O. Были описаны два независимых фактора прогноза ГЦР – эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF) и инсулино-подобный фактор роста-1 (IGF-1). Было выявлено, что при уровне VEGF в плазме >450 ng/ml, показатели выживаемости ухудшались. Аналогичным образом, неблагоприятным фактором прогноза выживаемости оказался уровень IGF-1 ≤ 26 ng/ml. Авторы интегрировали эти факторы в шкалу CLIP и показали, что прогностическая значимость этих модифицированных систем (V-CLIP и I-CLIP, соответственно) существенно выше обычной [28, 29].

Барселонская клиническая классификация рака печени (BCLC) была предложена в 1999 году и до настоящего времени может считаться стандартом прогнозирования и выбора лечения, с учетом периодически вносимых дополнений и изменений. BCLC разработана для больных ГЦР на фоне цирроза печени и представляет из себя алгоритм стратификации пациентов в зависимости от степени выраженности цирроза по классификации Чайлд-Пью (Child-Pugh), общего состояния и распространенности опухолевого поражения (включая количество и размеры опухолевых узлов, наличие/отсутствие сосудистой инвазии). По этим признакам выделяется пять стадий заболевания: от 0 (очень ранняя) до D (терминальная), с наилучшим и максимально неблагоприятным прогнозом, соответственно. Как правило, сложностей в определении этих двух крайних стадий не возникает. Больные на стадиях BCLC-0 (очень ранняя) и BCLC-A (ранняя), в зависимости от объема опухолевого поражения и функциональных ресурсов печени (без выраженной сопутствующей патологии) подлежат наиболее эффективным методам лечения: ортотопическая трансплантация печени, резекция печени, локальная деструкция опухоли. Медиана общей продолжительности жизни этой категории больных превышает 5 лет. Больным с распространенным опухолевым поражением (наличие инвазии воротной вены и/ или отдаленных метастазов) при сохранных/ относительно сохранных ресурсах печени – стадия BCLC-C проводится системное лечение. Показатели общей выживаемости в этой группе больных, как правило, не превышают 12 мес. При декомпенсированном циррозе печени специальное противоопухолевое лечение не проводится и медиана общей выживаемости (на фоне поддерживающей терапии) составляет около 3 мес. Более сложная ситуация с больными промежуточной стадии – BCLC-B, так как объем опухолевого поражения в этой группе может быть весьма вариабельным – от четырех небольших опухолевых узлов до почти полного замещения печени опухолью при условии сохранения функции печени и отсутствия сосудистой инвазии. Стандартным методом лечения больных на промежуточной стадии BCLC является трансартериальная химиоэмболизация. Медиана общей выживаемости больных BCLC-B составляет 20 мес.

Как уже упоминалось, данная система получила широкое распространение и претерпела ряд изменений по мере обретения новых данных клинических исследований.

В версии BCLC 2003 года больным с распространенным опухолевым процессом – стадия BCLC-C (N1M1 + наличие портальной инвазии) рекомендовалось лечение некими «новыми агентами» [30]. В следующей версии (2012 год) той же когорте больных уже рекомендуется конкретный препарат – Сорафениб. А при солитарном опухолевом узле до 2 см в группе больных (BCLC-0), не подлежащих трансплантации рекомендовано выполнять локальную деструкцию опухоли (РЧА/МВА/криоабляцию) [31]. А в модифицированной версии (mBCLC) 2018 года при солитарном опухолевом узле до 2 см в группе больных BCLC-0, независимо от перспектив трансплантации, рекомендуется выполнять локальную деструкцию опухоли или резекцию печени, а больным стадии BCLC-C – системное лечение без указания конкретного препарата, так как к этому моменту уже в России зарегистрированы как минимум два противоопухолевых препарата, а за рубежом их не менее 8 [32].

Система BCLC на долгие годы явилась основным руководством в мире для больных ГЦР на фоне цирроза. Однако, постепенно стала появляться некоторая неудовлетворенность, которая была вызвана разными причинами, и, главным образом, тем, что данный алгоритм существенно ограничивает показания к трансплантации печени. Кроме того, система не учитывает локализацию очагов, не учитывает этиологию цирроза печени, нет четкого представления о противопоказаниях к ТАХЭ и т. д.

В 2010 году группа исследователей из Канады попытались компенсировать некоторые недочеты BCLC, путем ее глубокой модификации. Новый алгоритм получил название Alberta Hepatocellular Carcinoma Algorithm. Основным его отличием было расширение показаний к трансплантации печени, так как в основу отбора пациентов легли не миланские критерии, а показатель – «общий опухолевый объем» (TTV – Total Tumor Volume). Его предиктивное значение, относительно рисков развития рецидивов после ОТТП было продемонстрировано в работе Toso C с соавт. (2008 год). Было установлено, что уровень TTV≤115 см^3 и АФП ≤400 ng/mL являются факторами благоприятного прогноза, а прогностическое значение TTV оказалось существеннее миланских и калифорнийских критериев [33, 34].

Следующим этапом попытки создания универсальной классификации-алгоритма для больных ГЦР стала система (Hong Kong Liver Cancer), представленная в 2014 году. Данная система подразумевает более «тонкую» стратификацию больных (5 основных стадий и 4 дополнительные), что позволило выделить группы пациентов, которым целесообразнее применять более агрессивные методы лечения. Так, среди больных с ECOG 2–4 и циррозом Чайлд-Пью С (стадия VaHKLC\BCLC-D) выделяется группа больных с небольшими опухолями и без сосудистой инвазии, которые подлежат ОТТП. По мнению авторов HKLC, классификация показала лучший прогностический потенциал, по сравнению с BCLC. Однако, следует отметить, что анализ, положенный в основу HKLC базировался на 3856 клинических случая ГЦР у больных азиатской популяции, с циррозом, преимущественно гепатит-В вирусной этиологии (79,90%) [35]. Значимость BCLC среди больных этой популяции остается противоречивой [36–38].

В мультицентровом исследовании, результаты которого были опубликованы в 2018 году, авторы также выявили большую значимость систем HKLC и MESIAH в популяции больных северной Америки [39].

Вместе с тем, BCLC показала высокую значимость при исследовании европейской популяции больных и при ранних стадиях, поэтому, до настоящего времени, остается важным инструментом стратификации больных ГЦР. В 2016 году научная группа под руководством Бредера В.В. (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) впервые в России провели многофакторный анализ для сравнения классификаций CUPI, CLIP и BCLC. Все классификации подтвердили свою прогностическую значимость. Однако при их прямом сравнении значимых преимуществ какой либо классификации выявлено не было. Автор делает справедливое заключение, что, учитывая одинаковую прогностическую значимость CUPI, CLIP и BCLC, последней следует отдать предпочтение, как наиболее простой в использовании [40].

Таким образом, очевидно, что вопрос создания универсальной классификации ГЦР еще далек от решения. В классификациях отсутствует, как показывает практика, важный фактор прогноза – этиология цирроза. А это в ряде случаев существенно влияет на прогноз. Например, хорошо известно, что мультицентрический рост ГЦР чаще выявляется на фоне хронического цирроза печени у больных HCV [41–43].

В 2017 году был предложен, так называемый, индекс ТОРОНТО, определяющий потенциал развития ГЦР на фоне цирроза. Была показана значимость этиологических факторов цирроза в заболеваемости ГЦР. Наибольшее количество выявленных случаев – 21,7%, приходилось на когорту больных с предшествующим вирусным гепатитом. В 16,3% случаев ведущим этиологическим фактором был стеатогепатит, в 4,6% – аутоиммунное поражение печени. В зависимости от ведущего этиологического фактора цирроза, а также в зависимости от пола, возраста и количества тромбоцитов, все больные разделялись на три группы с низким (<120 баллов), средним (120–240 баллов) и высоким (>240 баллов) риском развития опухоли печени. 5- и 10-летняя кумулятивная заболеваемость ГЦР в этих группах составила: 1,2/2,7%, 4,4/9,8% и 15,4/32,1%, соответственно (данные были получены путем ретроспективного анализа, средний период наблюдения составил 71 месяц). Аналогичные результаты были получены при внешней валидизации, изучив 1144 клинических случая пациентов с циррозом печени (Rotterdam, Netherlands) [44].

Но ресурсы анатомо-функциональных критериев, по-видимому, себя исчерпывают и сегодня исследуется прогностическая значимость молекулярно-генетических факторов, для последующей интеграции их в системы стадирования.

В 2013 году в журнале Gastroenterology была опубликована работа, в которой предлагалась так называемая Шкала 5 генов. Исследователи выявили корреляцию между экспрессией TAF9, RAMP3, HN1, KRT19, RAN и уровнем опухоль-специфической выживаемости и ранних рецидивов после резекции печени [45]. Очевидна необходимость продолжения исследований в этом направлении.

Группа исследователей из Франции, изучая плоидность клеточного ядра обнаружила, что этот показатель существенно увеличивается в опухолях ГЦР, особенно при низкодифференцированных опухолях и при мутации TP53. По результатам этой работы, было предложено использовать высокую полиплоидность опухолевых клеток как фактор неблагоприятного прогноза [46].

15–20% ГЦР имеют идентифицируемые и, возможно, таргетируемые молекулярные изменения, но по спектру вызывающих его молекулярных событий этот тип опухолей является крайне гетерогенным [47].

Таким образом, наличие множества классификаций ГЦР отражают сложность проблемы систематизации больных по ведущим этиологическим факторам канцерогенеза, функциональным ресурсам печени, анатомическим особенностям поражения, молекулярно-генетическим признакам в силу высокой гетерогенности больных ГЦР по всем перечисленным критериям. Тем не менее, существующие шкалы и алгоритмы позволяют с определенной степенью достоверности стратифицировать больных, на группы благоприятного и неблагоприятного прогноза, определяя наиболее подходящий метод лечения. Однако, следует учитывать особенности каждой системы стадирования, включая популяционные.

Список литературы

1. *Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I.R. et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2018. – Vol. 68. – № 6. – P. 394–424.

2. *Lei H.J., Chau G.Y., Lui W.Y., Tsay S.H., King K.L., Loong C.C. et al.* Prognostic value and clinical relevance of the 6th Edition 2002 American Joint Committee on Cancer staging system in patients with resectable hepatocellular carcinoma // J Am Coll Surg. – 2006. – Vol. 203. – P. 426–435.

3. *Okuda K., Obtsuki T., Obata H., Tomimatsu M., Okazaki N., Hasegawa H. et al.* Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment // Study of 850 patients. Cancer. – 1985. – Vol. 56. – P. 918–928.

4. *Llovet J.M., Bru C., Bruix J.* Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification // Semin Liver Dis. – 1999. – Vol. 19. – P. 329–338.

5. [No authors listed] Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma // The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. Hepatology. – 2000. – Vol. 31. – P. 840–845.

6. *Kudo M., Chung H., Osaki Y.* Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). J Gastroenterol. – 2003. – Vol. 38. – P. 207–215.

7. *Yau T., Tang V.Y., Yao T.J. et al.* Development of Hong Kong Liver Cancer Staging System with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma // Gastroenterology. – 2014. – Vol. 146. – P. 1691–1700.

8. *Leung T.W., Tang A.M., Zee B., Lau W.Y., Lai P.B., Leung K.L. et al.* Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients // Cancer. – 2002. – Vol. 94. – P. 1760–1769.

9. *Chevret S., Trinchet J.C., Mathieu D., Rached A.A., Beaugrand M., Chastang C.* A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma // Group ed'Etudeet de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. J Hepatol. – 1999. – Vol. 31. – P. 133–141.

10. *Yang J.D., Kim W.R., Park K.W.* Model to Estimate Survival in Ambulatory Patients With Hepatocellular Carcinoma // Hepatology. – 2012. – Vol. 56. – № 2.

11. *Cerny M., Chernyak V., Olivié D. et al.* LI-RADS Version 2018 Ancillary Features at MRI // Radiographics. – 2018. – Vol. 38. – № 7. – P. 1973–2001.

12. *Granata V., Fusco R.* Major and ancillary magnetic resonance features of LI-RADS to assess HCC: a novel view and update Infectious Agents // Cancer. – 2017. – Vol. 12. – P. 23.

13. UICC TNM pocket book, «the Livre de Poche» (2nd ed.). – 1974.

14. AJCC Cancer Staging Manual (1st ed.). – 1977.

15. AJCC Cancer Staging Manual (2nd ed.). – 1983.

16. *Chen-H H., Chang-Kuo W., Wen-YaoY. et al.* Vascular invasion affects survival in early hepatocellular carcinoma // Molecular and clinical oncology. – 2015. – Vol. 3. – P. 252–256.

17. AJCC Cancer Staging Manual (8th ed.). – 2016. Delayed to go into effect 2018.

18. *Leung T. et al.* Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients // Cancer. – 2002. – Vol. 94. – № 6. – P. 1760–1769.

19. *Okuda K., Obata H., Nakajima Y., et al.* Prognosis of primary hepatocellular carcinoma. Hepatology. – 1984. – Vol. 4(Suppl. 1). – P. 3S–6S.

20. *Okuda K. et al.* Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment study of 850 patients // Cancer. – 1985. – Vol. 56. – № 4. – P. 918–928.

21. *Henderson J.M., Sherman M., Tavill A. et al.* AHPBA/ AJCC consensus conference on staging of hepatocellular carcinoma: consensus statement // HPB. – 2003. – Vol. 5. – № 4. – P. 243–250.

22. *Ueno S., Tanabe G., Sako K. et al.* Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients // Cancer of the Liver Italian Program. Hepatology. – 2001. – Vol. 34. – P. 529–34.

23. *Levy I., Sherman M.* Liver Cancer Study Group of the University of Toronto // Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. Gut. – 2002. – Vol. 50. – P. 881–5.

24. *Op den Winkel M., Nagel D., Sappl J. et al.* Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma // Validation and ranking of established staging-systems in a large western HCC-cohort. PLoS One. – 2012. – P. 7:e45066.

25. *Zhao W.H., Ma Z.M., Zhou X.R. et al.* Prediction of recurrence and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after resection by use of CLIP score // World J Gastroenterol. – 2002. – Vol. 8. – P. 237–42.

26. *Cho Y.K., Chung J.W., Kim J.K. et al.* Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization // Cancer. – 2008. – Vol. 112. – P. 352–61.

27. *Lin C.Y. et al.* Is the Cancer of the Liver Italian Program system anadequate weighting for survival of hepatocellular carcinoma? // Evaluation of intrascore prognostic value among 36 subgroups. Liver Int. – 2009. – Vol. 29. – № 1. – P. 74–81.

28. *Kaseb A.O., Hassan M.M., Lin E. et al.* V-CLIP: Integrating plasma vascular endothelial growth factor into a new scoring system to stratify patients with advanced hepatocellular carcinoma for clinical trials // Cancer. – 2011. – Vol. 1. – № 117(11). – P. 2478–88.

29. *Kaseb A.O., Abbruzzese J.L., Vauthey J.N. et al.* I-CLIP: improved stratification of advanced hepatocellular carcinoma patients by integrating plasma IGF-1 into CLIP score // Oncology. – 2011. – Vol. 80. – № 5–6. – P. 373–81.

30. *Llovet M.J., Burroughs A., Bruix J.* Hepatocellular carcinoma // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 1907–17.

31. *Forner A., Llovet M.J., Bruix J.* Hepatocellular carcinoma // Lancet. – 2012. – Vol. 379. – P. 1245–55.

32. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma // Journal of Hepatology. – 2018. – Vol. 69j. – P. 182–236.

33. *Toso C., Trotter J., Wei A. et al.* Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma // Liver Transpl. – 2008. – Vol. 14. – P. 1107–15.

34. *Burak K.W., Kneteman N.M.* An evidence-based multidisciplinary approach to the management of hepatocellular carcinoma (HCC): The Alberta HCC algorithm // Can J Gastroenterol. – 2010. – Vol. 24. – № 11. – P. 643–650.

35. *Yau T., Tang V.Y., Yao T.J. et al.* Development of Hong Kong Liver Cancer Staging System with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma // Gastroenterology. – 2014. – Vol. 146. – P. 1691–1700.

36. *Chan S.L., Mo F.K.F., Johnson P.J. et al.* Prospective validation of the Chinese University Prognostic Index and comparison with other staging systems for hepatocellular carcinoma in an Asian population // J Gastroenterol Hepatol. – 2011. – Vol. 26. – P. 340–347.

37. *Chen T.W., Chu C.M., Yu J.C. et al.* Comparison of clinical staging systems in predicting survival of hepatocellular carcinoma patients receiving major or minor hepatectomy // Eur J Surg Oncol. – 2007. – Vol. 33. – P. 480–487.

38. *Cho Y.K., Chung J.W., Kim J.K. et al.* Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization // Cancer. – 2008. – Vol. 112. – P. 352–361.

39. *Parikh N.D., Scaglione S., Yumeng Li Y. et al.* A Comparison of Staging Systems for Hepatocellular Carcinoma in a Multicenter US Cohort // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2018. – Vol. 16. – P. 781–782.

40. *Бредер В.В., Патютко Ю.И., Перегудова М.В., Косырев В.Ю. с соавт.* Сравнительный анализ современных систем стадирования гепатоцеллюлярного рака – TNM/ AJCC, CUPI, CLIP и BCLC в российской онкологической практике. Опыт Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина // Злокачественные опухоли. – 2016. – Т. 18. – № 2.

41. *Nakashima O., Kojiro M.* Recurrence of hepatocellular carcinoma: multicentric occurrence or intrahepatic metastasis? // A viewpoint in terms of pathology. J Hepatobiliary Pancreat Surg. – 2001. – Vol. 8. – № 5. – P. 404–409.

42. *Xue R., Li R., Guo H. et al.* Variable Extent of Intra-tumor Heterogeneity Revealed by Genomic Sequencing of Multiple Lesions in Patients with Hepatocellular Carcinoma // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150. – № 4. – P. 998–1008.

43. *Wang B., Xia C.Y., Lau W.Y. et al.* Determination of clonal origin of recurrent hepatocellular carcinoma for personalized therapy and outcomes evaluation: a new strategy for hepatic surgery. // J Am Coll Surg. – 2013. – Vol. 217. – № 6. – P. 1054–1062.

44. *Sharma S.A., Kowgier M., Bettina E. et al.* Toronto HCC risk index: A validated scoring system to predict 10-year risk of HCC in patients with cirrhosis // Jordan Journal of Hepatology. – 2018. – Vol. 68. – P. 92–99.

45. *Nault J.C., De Reyniès A., Villanueva A. et al.* A hepatocellular carcinoma 5-gene score associated with survival of patients after liver resection // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 145. – P. 176-87.

46. *Bou-Nader M., Caruso S., Donne R. et al.* Polyploidy spectrum: a new marker in HCC classification // Gut. – 2019. – Vol. 0. – P. 1–10.

47. *Лазаревич Н.Л., Кривцова О.М., Сковородникова П.А.* Молекулярно-генетические особенности клинического прогноза ГЦР // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. – С. 40–45.

References

1. *Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I.R. et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018; 68(6): 394-424.

2. *Lei H.J., Chau G.Y., Lui W.Y., Tsay S.H., King K.L., Loong C.C. et al.* Prognostic value and clinical relevance of the 6th Edition 2002 American Joint Committee on Cancer staging system in patients with resectable hepatocellular carcinoma. J Am Coll Surg. 2006; 203: 426-435. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.06.030.

3. *Okuda K., Ohtsuki T., Obata H., Tomimatsu M., Okazaki N., Hasegawa H. et al.* Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. Cancer. 1985: 56; 918-928. doi: 10.1002/1097-0142(19850815)56:4<918::aid-cncr2820560437>3.0.co;2-e.

4. *Llovet J.M., Bru C., Bruix J.* Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis. 1999; 19: 329-338.

5. [No authors listed] Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. Hepatology. 2000; 31: 840-845.

6. *Kudo M., Chung H., Osaki Y.* Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). J Gastroenterol. 2003; 38: 207-215.

7. *Yau T., Tang V.Y., Yao T.J. et al.*Development of Hong Kong Liver Cancer Staging System with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2014; 146: 1691-1700.

8. *Leung T.W., Tang A.M., Zee B., Lau W.Y., Lai P.B., Leung K.L. et al.* Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. Cancer. 2002; 94: 1760-1769. doi: 10.1002/cncr.10384.

9. *Chevret S., Trinchet J.C., Mathieu D., Rached A.A., Beaugrand M., Chastang C.* A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Group ed'Etudeet de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. J Hepatol. 1999; 31: 133-141.

10. *Yang J.D., Kim W.R., Park K.W.* Model to Estimate Survival in Ambulatory Patients With Hepatocellular Carcinoma. Hepatology. 2012; 56(2). doi: 10.1002/hep.25680.
11. *Cerny M., Chernyak V., Olivié D. et al.* LI-RADS Version 2018 Ancillary Features at MRI. Radiographics. 2018; Nov-Dec; 38(7): 1973-2001.
12. *Granata V., Fusco R.* Major and ancillary magnetic resonance features of LI-RADS to assess HCC: a novel view and update Infectious Agents. Cancer. 2017; 12: 23.
13. UICC TNM pocket book, The Livre de Poche (2nd ed.). 1974.
14. AJCC Cancer Staging Manual (1st ed.). 1977.
15. AJCC Cancer Staging Manual (2nd ed.). 1983.
16. *Chen-H H., Chang-Kuo W., Wen-YaoY. et al.* Vascular invasion affects survival in early hepatocellular carcinoma. Molecular and clinical oncology. 2015; 3: 252-256.
17. AJCC Cancer Staging Manual (8th ed.). 2016. ISBN 3319406175. Delayed to go into effect 2018.
18. *Leung T. et al.* Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. Cancer. 2002; 94(6): 1760-1769. doi: 10.1002/cncr.10384.
19. *Okuda K., Obata H., Nakajima Y., et al.* Prognosis of primary hepatocellular carcinoma. Hepatology. 1984; 4(Suppl. 1): 3S-6S. doi: 10.1002/hep.1840040703.
20. *Okuda K. et al.* Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment study of 850 patients. Cancer. 1985; 56(4): 918-928.
21. *Henderson J.M., Sherman M., Tavill A. et al.* AHPBA/ AJCC consensus conference on staging of hepatocellular carcinoma: consensus statement. HPB. 2003; 5(4): 243-250.
22. *Ueno S., Tanabe G., Sako K. et al.* Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. Cancer of the Liver Italian Program. Hepatology. 2001; 34: 529-34. doi: 10.1053/jhep.2001.27219.
23. *Levy I., Sherman M.* Liver Cancer Study Group of the University of Toronto. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. Gut. 2002; 50: 881-5.
24. *Op den Winkel M., Nagel D., Sappl J. et al.* Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. Validation and ranking of established staging-systems in a large western HCC-cohort. PLoS One. 2012; 7: e45066.
25. *Zhao W.H., Ma Z.M., Zhou X.R. et al.* Prediction of recurrence and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after resection by use of CLIP score. World J Gastroenterol. 2002; 8: 237-42.
26. *Cho Y.K., Chung J.W., Kim J.K. et al.* Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. Cancer. 2008; 112: 352-61. doi: 10.1002/cncr.23185.
27. *Lin C.Y. et al.* Is the Cancer of the LiverI talian Program system anadequate weighting for survival of hepatocellular carcinoma? Evaluation of intrascore prognostic value among 36 subgroups. Liver Int. 2009 Jan; 29(1): 74-81.
28. *Kaseb A.O., Hassan M.M., Lin E. et al.* V-CLIP: Integrating plasma vascular endothelial growth factor into a new scoring system to stratify patients with advanced hepatocellular carcinoma for clinical trials. Cancer. 2011 Jun 1; 117(11): 2478-88. doi: 10.1002/cncr.25791.
29. *Kaseb A.O., Abbruzzese J.L., Vauthey J.N. et al.* I-CLIP: improved stratification of advanced hepatocellular carcinoma patients by integrating plasma IGF-1 into CLIP score. Oncology. 2011; 80(5-6):373-81.
30. *Llovet M.J., Burroughs A., Bruix J.* Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2003; 362: 1907-17. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14964-1.
31. *Forner A., Llovet M.J., Bruix J.* Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2012; 379: 1245-55.
32. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology. 2018; 69j: 182-236.
33. *Toso C., Trotter J., Wei A. et al.* Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. Liver Transpl. 2008; 14: 1107-15. doi: 10.1002/lt.21484.
34. *Burak K.W., Kneteman N.M.* An evidence-based multidisciplinary approach to the management of hepatocellular carcinoma (HCC): The Alberta HCC algorithm. Can J Gastroenterol. 2010; 24(11): 643-650.
35. *Yau T., Tang V.Y., Yao T.J. et al.* Development of Hong Kong Liver Cancer Staging System with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2014; 146: 1691-1700. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.032.
36. *Chan S.L., Mo F.K.F., Johnson P.J. et al.* Prospective validation of the Chinese University Prognostic Index and comparison with other staging systems for hepatocellular carcinoma in an Asian population. J Gastroenterol Hepatol. 2011; 26: 340-347.
37. *Chen T.W., Chu C.M., Yu J.C. et al.* Comparison of clinical staging systems in predicting survival of hepatocellular carcinoma patients receiving major or minor hepatectomy. Eur J SurgOncol. 2007; 33: 480-487.
38. *Cho Y.K., Chung J.W., Kim J.K. et al.* Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. Cancer. 2008; 112: 352-361. doi: 10.1002/cncr.23185.
39. *Parikh N.D., Scaglione S., Yumeng Li Y. et al.* A Comparison of Staging Systems for Hepatocellular Carcinoma in a Multicenter US Cohort. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2018; 16: 781-782.

40. *Breder V.V., Patyutko Y.I., Peregudova M.V., Kosyrev V.Y. et al.* Comparative analysis of modern hepatocellular cancer staging systems – TNM/ AJCC, CUPI, CLIP and BCLC in Russian oncological practice. The experience of the Russian N.N. Blokhin Cancer Research Center. Malignant tumors. 2016; 18(2).

41. *Nakashima O., Kojiro M.* Recurrence of hepatocellular carcinoma: multicentric occurrence or intrahepatic metastasis? A viewpoint in terms of pathology. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2001; 8(5): 404-409.

42. *Xue R., Li R., Guo H. et al.* Variable Extent of Intra-tumor Heterogeneity Revealed by Genomic Sequencing of Multiple Lesions in Patients with Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2016; 150(4): 998-1008.

43. *Wang B., Xia C.Y., Lau W.Y. et al.* Determination of clonal origin of recurrent hepatocellular carcinoma for personalized therapy and outcomes evaluation: a new strategy for hepatic surgery. J Am Coll Surg. 2013; 217(6): 1054-1062.

44. *Sharma S.A., Kowgier M., Bettina E. et al.* Toronto HCC risk index: A validated scoring system to predict 10-year risk of HCC in patients with cirrhosis. Jordan Journal of Hepatology. 2018; 68: 92-99. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.033.

45. *Nault J.C., De Reyniès A., Villanueva A. et al.* A hepatocellular carcinoma 5-gene score associated with survival of patients after liver resection. Gastroenterology. 2013; 145: 176-87.

46. *Bou-Nader M., Caruso S., Donne R. et al.* Polyploidy spectrum: a new marker in HCC classification. Gut. 2019; 0: 1-10. doi: 10.1136/gutjnl-2018-318021.

47. *Lazarevich N.L., Krivtsova O.M., Skovorodnikova P.A.* Molecular genetic features of the clinical prognosis of HCC. Malignant tumors. 2016; 4(1): 40-45.

© П.В. Балахнин и др., 2019
УДК 616.36-006.6-07
ББК 55.694.135-4
DOI: 10.31917/2003179

Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) (Санкт-Петербург, Россия)

ЭТИОЛОГИЯ, СКРИНИНГ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА: УСПЕХИ И НОВЫЕ ВЫЗОВЫ, СВЯЗАННЫЕ С ЭПИДЕМИЕЙ ОЖИРЕНИЯ

П.В. Балахнин, А.С. Шмелев, Е.Г. Шачинов, В.И. Малькевич

ETIOLOGY, SCREENING AND EARLY DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA: SUCCESSES AND NEW CHALLENGES RELATED TO THE EPIDEMIC OF OBESITY

П.В. Балахнин
Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отдела, врач-хирург, заведующий ОРХМДиЛ, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А. E-mail: balahnin_p@mail.ru.

А.С. Шмелев
Врач-хирург ОРХМДиЛ.

Е.Г. Шачинов
Научный сотрудник научного отдела, врач-хирург ОРХМДиЛ.

В.И. Малькевич
Врач-онколог ОРХМДиЛ.

P.V. Balakhnin
Candidate of Medicine, Surgeon, Senior Researcher of Scientific Department, Head of Department of Interventional Radiology, St. Petersburg Clinical and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological), 197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A. E-mail: balahnin_p@mail.ru.

A.S. Shmelev
Surgeon, Department of Interventional Radiology.

E.G. Shachinov
Researcher of Scientific Department, Surgeon of Department of Interventional Radiology.

V.I. Malkevich
Clinical Oncologist, Department of Interventional Radiology.

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) представляет глобальную проблему для здравоохранения всех стран, при этом заболеваемость и смертность во всем мире продолжают неуклонно расти. Очень высокая смертность (смертность/ заболеваемость – 0,95) объясняется бессимптомным течением ГЦР на курабельных стадиях и полной резистентностью опухоли к химиолучевой терапии. Организация эффективного эпиднадзора и скрининга – это единственный возможный путь для улучшения результатов лечения ГЦР в обозримом будущем. Как известно, ГЦР практически всегда развивается на фоне длительно существующих хронических

заболеваний печени, при этом этиологические факторы этих заболеваний хорошо известны – это вирусные гепатиты, употребление алкоголя и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Проведение регулярного скрининга в группах высокого риска (все пациенты с циррозом и часть пациентов, страдающих гепатитом В без цирроза), дает возможность выявлять ГЦР диаметром 1–2 см, то есть на очень ранней стадии заболевания. Своевременно проведенное лечение у этой группы больных позволяет добиться пятилетней выживаемости на уровне 80–90%. В последние годы достигнуты значительные успехи в первичной и вторичной профилактике вирус-ассоциированного ГЦР. Ожидаемое в связи с этим снижение заболеваемости вирус-ассоциированным раком и рост заболеваемости ГЦР, вызванным НАЖБП, может потребовать пересмотра существующих программ скрининга и ранней диагностики, а также значительно повысит их стоимость.

Ключевые слова: *гепатоцеллюлярный рак, цирроз печени, вирусный гепатит, скрининг, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит, ожирение.*

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a global public health problem, with morbidity and mortality continuing to increase. The extremely high mortality rate (mortality/ morbidity – 0,95) is explained by the asymptomatic course of HCC at the curable stages and the complete resistance of the tumor to chemoradiotherapy. Organization of effective surveillance and screening – is the only possible way for improving the results of treatment of HCC in the foreseeable future. It is known that HCC is almost always develops in the long-existing chronic liver disease, the etiologic factors of these diseases are well known – it is viral hepatitis, alcohol and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). In this regard, regular screening in high-risk groups (all patients with cirrhosis and some patients with hepatitis B without cirrhosis) makes it possible to detect HCC with a diameter of 1–2 cm, that is, at a very early stage of the disease. Timely treatment in this group of patients allows achieving five-year survival at the level of 80–90%. In recent years, significant successes have been achieved in the primary and secondary prevention of virus-associated HCC. The expected decrease in the incidence of this type of tumor and an increase in the incidence of liver cancer caused by NAFLD may require a review of existing screening programs and early diagnosis of HCC, as well as significantly increase their cost.

Keywords: *hepatocellular carcinoma, cirrhosis, viral hepatitis, screening, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatosis, non-alcoholic steatohepatitis, obesity.*

I. Эпидемиология ГЦР

Рак печени занимает *шестое место* в структуре онкологической заболеваемости и *четвертое* в структуре онкологической смертности в мире, представляя собой глобальную проблему для здравоохранения всех стран [1]. Заболеваемость у мужчин *в 2,8 раза выше*, чем у женщин, поэтому среди мужского населения он является *пятой* по распространенности злокачественной опухолью (после рака лёгкого, простаты, колоректального рака и рака желудка), но занимает *второе место в структуре онкологической летальности*, уступая только раку легкого. По данным GLOBOCAN в 2018 году раком печени в мире заболело 841080 человек и погиб от этого заболевания 781631 пациент [1].

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) представляет *более 90% первичного рака печени* (около 10% приходится на холангиоцеллюлярный рак, гепато-холангиоцеллюлярный рак и другие опухоли) и частота его увеличивается по мере старения населения во всех популяциях, достигая пика в возрасте старше 70 лет.

Для заболеваемости ГЦР характерен выраженный географический дисбаланс, тесно связанный с уровнем инфицирования населения вирусными гепатитами (вирус-индуцированный ГЦР), интенсивностью потребления алкоголя (алкоголь-индуцированный ГЦР), а также распространенностью неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), метаболического синдрома, сахарного диабета и ожирения. Самые высокие показатели заболеваемости регистрируются в Восточной Азии (более 50% случаев приходится на Китай) и в странах Африки, расположенных южнее Сахары, что суммарно составляет около 85% ГЦР в мире в абсолютном выражении [1]. В Европе заболеваемость существенно ниже за исключением Южной Европы (Италия, Испания, Португалия, Греция, Сербия, Словения и Хорватия), где число заболевших мужчин составляет 10,9 на 100000 населения [1].

В течение последних 30 лет заболеваемость ГЦР как в Европе, так и по всему миру *неуклонно растет*. В период с 1990 по 2015 год число вновь выявляемых случаев ГЦР увеличилось на 75% [2]. Рост заболеваемости в развивающихся странах объясняется высоким числом пожилых людей хронически инфицированных вирусом гепатита В (HBV). В то же время рост заболеваемости в США и странах Европы связан с другими причинами. Основной из них является латентное инфицирование населения вирусом гепатита С (HCV) и обусловленный этим рост числа больных HCV-индуцированным циррозом. *Второй причиной, приобретающей все большее значение в этиологии ГЦР, является экспоненциальный рост заболеваемости НАЖБП, которая напрямую связанна с пандемией ожирения, поразившей страны с высокими индексами человеческого и индустриального развития [3].*

Смертность от ГЦР также продолжает неуклонно расти во всех странах. Так в США число смертей с 1990 по 2004 год выросло на 40%, в отличие от общего показателя смертности от рака, который за тот же период снизился примерно на 18% [3]. Согласно прогнозам ASCO, в США к 2030 году ГЦР станет тре-

тьим по смертности онкологическим заболеванием, обойдя рак молочной железы, колоректальный рак и рак предстательной железы [3].

Несмотря на очевидные успехи, достигнутые в лечении ГЦР в последние годы, общий *прогноз заболевания остается неблагоприятным* – соотношение смертность/заболеваемость составляет 0,95 [1, 3]. Высокая смертность обусловлена сложностями ранней диагностики ГЦР, особенностями хирургического лечения и резистентностью опухоли к химиолучевой терапии в связи с наличием сопутствующего цирроза печени.

В то же время *этиологические факторы* и *факторы риска*, приводящие к развитию ГЦР, в настоящее время хорошо изучены и в своем подавляющем большинстве – предотвратимы. Известно, что ГЦР возникает только в печени *уже длительно страдающей тем или иным хроническим заболеванием*, при этом в 80–90% случаев опухоль возникает только *на стадии цирроза*. Главным признаком цирроза, отличающим его от более ранних стадий фиброза, является присутствие *субклинической или клинически значимой портальной гипертензии*. Знание этиологических факторов и естественной истории развития ГЦР дает возможность определять *группы высокого риска* и осуществлять достаточно эффективный скрининг. Реализация скрининговых программ позволяет диагностировать ГЦР на *очень ранней стадии* (BCLC 0), когда диаметр ГЦР составляет 10–20 мм. В данной ситуации возможно радикальное лечение, при проведении которого пятилетняя выживаемость достигает 80–90% [4]. В то же время, выявление ГЦР на стадии BCLC A (одиночная опухоль диаметром от 20 до 50 мм или три опухоли диаметром до 30 мм) приводит к значительному снижению пятилетней выживаемости до 50–70%. Диагностика ГЦР на более поздних стадиях, когда размер одиночного образования превышает 50 мм или имеется многоузловое поражение, даже несмотря на самую современную терапию, не позволяет добиться пятилетней выживаемости больных. *Таким образом, организация эпиднадзора и эффективного скрининга за пациентами группы высокого риска является единственным путем достижения удовлетворительных результатов лечения ГЦР и должна входить в перечень основных задач системы здравоохранения развитых стран* [4, 5].

В России, как и в других европейских странах, заболеваемость ГЦР неуклонно растет. Так, число выявляемых опухолей за 10 лет, в период с 2007 по 2017 год, увеличилось на 40% с 6298 до 8796 случаев в год [6]. По данным GLOBOCAN, в 2018 году заболеваемость ГЦР достигла 3,9 на 100 000 населения, что соответствует 19 месту в структуре заболеваемости, а смертность – 4,1 на 100 000 населения (9 место в структуре онкологической смертности) [1, 7]. Особенно неутешительной выглядит картина в разрезе заболеваемости и смертности среди мужской половины населения России. Так, у мужчин заболеваемость находится на 12 (5946 случаев в год), а смертность – уже на 6 месте (6432 случая), располагаясь после рака легкого, колоректального рака, рака желудка, предстательной и поджелудочной железы [1, 7]. Крайне удручающим является тот факт, что в России от 800 до 1000 случаев ГЦР ежегодно *диагностируется только после смерти пациентов,* то есть диагноз этим больным не устанавливается прижизненно [3, 6]. *Низкая выявляемость заболевания и очень высокая смертность (превышающая заболеваемость!!!) связаны с отсутствием в России системы эпиднадзора и программ скрининга пациентов групп высокого риска, отсутствием онкологической настороженности у врачей общей практики, а также с отсутствием элементарных знаний о принципах лучевой визуализации ГЦР среди специалистов лучевой диагностики.*

В данной работе будут рассмотрены основные *этиологические факторы* и *факторы риска* развития ГЦР, а также их влияние на заболеваемость в странах с высокими и низкими индексами человеческого и индустриального развития. Будут освещены особенности канцерогенеза ГЦР и связанные с этим сложности его ранней диагностики. Будут рассмотрены современные рекомендации по организации и проведению эффективного скрининга ГЦР в группах высокого риска. Кроме того будет уделено внимание новым вызовам, с которыми может столкнуться система здравоохранения в связи с экспоненциальным ростом заболеваемости НАЖБП и НАЖБП-индуцированным ГЦР.

Первые рекомендации по скринингу, диагностике и лечению ГЦР были выпущены Европейской Ассоциацией по Изучению Печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) совместно с Европейской Организацией по Исследованию и Лечению Рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) в 2001 году. С тех пор данные рекомендации неоднократно пересматривались и обновлялись. Кроме того, аналогичные рекомендации были изданы еще 18 региональными и национальными медицинскими ассоциациями, в том числе Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) [8, 9]. В своей работе мы будем придерживаться как рекомендаций RUSSCO, так и рекомендаций EASL, обновленных в 2018 году [10], рекомендаций Американской Ассоциации по Изучению Заболеваний Печени (American Association for the Study of Liver Disease, AASLD) от 2018 года [11] и рекомендаций Азиатско-Тихоокеанской Ассоциации по Изучению Печени (Asian-Pacific Association for the Study of the Liver, APASL), переизданных в 2017 году [12].

II. Этиология ГЦР и факторы риска

1. Основные этиологические факторы ГЦР и изменение их роли во времени

В 2017 году было опубликовано первое крупное исследование, посвященное изучению *этиологических*

факторов влияющих на возникновение ГЦР которое было проведено на основе анализа заболеваемости в 195 странах мира за период с 1990 по 2015 год [13]. Работа осуществлялась в рамках программы глобального исследования бремени болезней (Global Burden of Disease, GBD). Согласно полученным данным, в 2015 году среди всех этиологических факторов, участвующих в развитии ГЦР, на долю HBV пришлось 265000 смертей (33%), на долю алкоголя – 245000 случаев (30%), HCV – 167000 (21%) и на долю остальных факторов – 133000 летальных исходов, или 16% наблюдений [13]. Распределение этиологических факторов по регионам планеты представлено в таблице 1 [10]. Как видно из таблицы, в развивающихся странах основным этиологическим фактором ГЦР являлся HBV, в то время как в наиболее развитых странах (страны Северной Америки и Западной Европы) лидирующие позиции в канцерогенезе занимали HCV и алкоголь. В исследовании GBD было показано, что число случаев HBV-индуцированного ГЦР в мире могло сократиться на 35%, если бы демографический профиль и численность населения оставались на уровне 1990 года. Однако за счет роста численности населения и изменения состава возрастных групп число случаев HBV-индуцированного ГЦР в итоге увеличилось на 42%. Однако, если нынешняя вакцинация против HBV сохранится на текущем уровне, то заболеваемость гепатитом В в период с 2020 по 2050 год снизится на 70%, что несомненно приведет к снижению заболеваемости HBV-индуцированным ГЦР [13]. В то же время число случаев HCV-индуцированного ГЦР и алкоголь-индуцированного ГЦР возрастало не только за счет увеличения численности населения, но и за счет увеличения продолжительности жизни людей [13]. Это позволило сделать вывод о том, что с одной стороны первичная профилактика гепатита В начинает приносить существенные плоды, но с другой – системы здравоохранения отдельных стран должны планировать увеличение числа пациентов заболевающих ГЦР, несмотря на существующие *эффективные* программы его профилактики [13].

Следует отметить, что в исследовании GBD при наличии у пациентов двух или трех возможных этиологических факторов (например, HCV-инфекции и употребления алкоголя, или HBV-инфекции, HCV-инфекции и НАЖБП) в группы риска их распределяли *пропорционально этим факторам*, что могло привести к недооценке ведущей роли одного из них на развитие ГЦР [10]. В частности, предполагается, что в данном исследовании может быть занижена этиологическая роль вирусных гепатитов, поэтому при оценке роли вирусов в этологии ГЦР мы будем руководствоваться данными другого исследования, выполненного на основе базы данных GLOBOCAN [2]. Кроме того, в отчетности GBD может быть переоценена роль алкоголя в общем бремени ГЦР и, в тоже

Таблица 1.

Распределение факторов риска развития ГЦР в мире по данным GBD 2017 [13] в интерпретации EASL 2018 [10]

Регион	Алкоголь (%)	HBV (%)	HCV (%)	Остальные факторы (%)
Европа				
• Западная Европа	32	13	**44**	11
• Центральная Европа	**46**	15	29	10
• Восточная Европа	**53**	15	24	8
Северная Америка	**37**	9	31	23
Латинская Америка	23	**45**	12	20
Азия				
• Восточная Азия	32	**41**	9	18
• Азиатско-Тихоокеанский регион	18	22	**55**	5
• Юго-Восточная Азия	**31**	26	22	21
Африка				
• Северная Африка	13	27	**44**	16
• Южная Африка	**40**	29	20	11
• Западная Африка	29	**45**	11	15
Всего в мире	**30**	**33**	21	16

время, существенно недооценена роль НАЖБП, так как значительная часть пациентов употребляющих алкоголь могла одновременно страдать ожирением и/или метаболическим синдромом [10].

Искоренение HCV является одной из основных задач ВОЗ и реализация этой программы в развитых странах должна привести к значительному снижению заболеваемости HCV-индуцированным ГЦР [3]. Это, наряду с ростом заболеваемости НАЖБП, приведет к росту заболеваемости НАЖБ-индуцированным ГЦР. Таким образом, очевидные успехи первичной и вторичной профилактики ГЦР будут способствовать существенному изменению основных этиологических факторов данного заболевания в ближайшие десятилетия, а именно – преобладанию в этиологии ГЦР неинфекционных агентов над инфекционными. Эти изменения необходимо будет учитывать при разработке и планировании эпиднадзора и скрининга рака печени в будущем [14].

2. Роль вирусов в развитии ГЦР

В настоящее время вирусы играют ведущую роль в заболеваемости ГЦР. По данным GLOBOCAN 2012, по всему миру около 76% случаев ГЦР вызваны вирусами HBV и HCV, в то время как на остальные этиологические факторы (алкоголь, НАЖБ, афлатоксины, наследственные заболевания, синдром Бада-Киари и другие причины) приходится только 24% случаев [2]. Существенная разница между отдельными регионами заключается в преобладании того или иного семейства вирусов (HBV, HBV-HDV, HCV или их сочетания) и общего числа инфицированных. Так, подавляющее число случаев ГЦР в развивающихся странах связано с хронической HBV-инфекцией (67%), а вклад HCV составляет только 12%. В то же время в развитых странах наблюдается зеркальная картина, при которой ведущая роль в канцерогенезе ГЦР принадлежит HCV (43%), а фракция HBV-ассоциированных опухолей не превышает 23% [2].

2.1. HBV-индуцированный канцерогенез

HBV представляет собой частично двухцепочный ДНК-содержащий вирус, реплицирующийся путем обратной транскрипции [15]. В отличие от ретровирусов, таких как HIV, интеграция вирусной ДНК в геном хозяина не является необходимым этапом в жизненном цикле HBV. Хотя геномная интеграция, носящая случайный характер, иногда может приводить к прямой онкогенной активации и развитию ГЦР, чаще всего она способствует возникновению общей генетической нестабильности, являющейся причиной появления большого числа атипичных клонов со временем. Существуют серьезные доказательства того, что *HBV-ассоциированный гепатоканцерогенез возникает задолго до начала формирования фиброза и цирроза печени*. Это объясняет ограниченную эффективность противовирусной терапии для снижения риска развития ГЦР у пациентов с длительным анамнезом заболевания [3].

Вирусный гепатит В является одним из наиболее распространённых инфекционных заболеваний во всем мире с числом хронически инфицированных превышающим 400 миллионов человек и ежегодно уносящим более 1 миллиона жизней [15]. Самые высокие показатели заболеваемости отмечаются в странах, расположенных к Югу от Сахары и в Восточной Азии, где инфицировано 5–10% взрослого населения. Для заражения HBV достаточно от 1 до 10 вирионов, при этом вирус передается различными путями, в том числе парентеральным, половым, а также при оказании медицинских и косметологических услуг (пирсинг, татуировки и т.д.) низкого качества [15]. В последние десятилетия риск инфицирования HBV значительно сократился за счет повышения стандартов гигиены, скрининга продуктов крови и введения профилактической вакцинации. Согласно опубликованным данным, вакцинация новорожденных против HBV в Азии, начатая в середине 1980-х годов, способствовала снижению заболеваемости ГЦР на 70–85% [15]. Однако, главным путем инфицирования во всем мире остается вертикальная (внутриутробная или перинатальная, в том числе и с грудным молоком) передача HBV от матери к ребенку. Даже несмотря на перинатальную иммунизацию и лечение аналогами нуклеозидов, около 5–10% младенцев, рожденных от сильно виремичных матерей инфицируются HBV в раннем послеродовом периоде [15]. Последнее объясняет большое число хронически инфицированных людей, так как при заражении в возрасте до 2 лет в более чем 90% случаев инфекция приобретает хронический характер. Напротив, инфицирование подростков или взрослых в значительной степени приводит к острым инфекциям, заканчивающимся выздоровлением, а хронизация болезни отмечается только в 1–5% случаев.

Страны, где распространенность HBV-инфекции превышает 2%, имеют повышенные показатели заболеваемости и смертности от ГЦР. У носителей HBV риск развития ГЦР в течение жизни составляет 10-25%, что в 15–20 раз выше, чем в здоровой популяции [3, 10–12]. У пациентов с циррозом вероятность развития ГЦР составляет 3–8% в год, достигая 30% в течение жизни [11, 15]. Среди инфицированных дополнительными факторами, увеличивающими риск развития ГЦР, являются *мужской пол*, *монголоидная или экваториальная раса*, пожилой возраст, генотип вируса С, длительность инфицирования, высокие уровни репликации вирусов, наличие цирроза, коинфекции (HCV, HDV или HIV), а также употребление алкоголя, курение, контакт с афлатоксинами и наличие сопутствующей НАЖБП [10–12]. Совокупный риск развития ГЦР в возрасте от 30 до 70 лет оценивается в 87% для тех, кто постоянно позитивен относительно HBsAg и HBeAg, в 12% для тех, кто постоянно позитивен только

к HBsAg и 1% для тех, кто отрицателен к HBsAg [15]. *Важной особенностью HBV в отличие от других причин гепатоканцерогенеза является то, что он в 20% случаев приводит к развитию ГЦР до возникновения цирроза, что значительно затрудняет скрининг в этой группе больных.*

На сегодняшний день хроническая HBV-инфекция не может быть полностью излечена. Несмотря на это, риск развития HBV-ассоциированного ГЦР можно существенно снизить с помощью противовирусной терапии *аналогами нуклеозидов* (Ламивудин, Телбивудин, Тенофир и др.) [15]. Подавление репликации вирусов способствует снижению 5-летней заболеваемости ГЦР в 4 раза по сравнению с контрольной группой (с 13,7% до 3,7%, соответственно) [3]. Однако необходимо помнить о том, что эффективная противовирусная терапия *уменьшает, но не исключает риск развития ГЦР как у пациентов с циррозом, так и без него.*

2.2. HCV-индуцированный канцерогенез

HCV представляет собой одноцепочный РНК-содержащий вирус, реплицирующийся в цитоплазме гепатоцитов, не кодируя при этом онкопротеинов и не интегрируясь в геном клетки-хозяина [15]. Поэтому HCV-индуцированный канцерогенез является опосредованным и связан с влиянием вируса на дерегуляцию различных клеточных механизмов, включая усиление пролиферации гепатоцитов и стеатоз, индукцию вирусного воспаления и окислительного стресса, вызывающих геномные мутации и геномную нестабильность, а также путем повреждения митохондрий и индукции иммунного ответа хозяина [15].

На сегодняшний момент в мире заражено около 170 миллионов человек, 350000–500000 из которых ежегодно погибает от прогрессирующего цирроза или ГЦР, развивающихся в течение нескольких десятилетий хронической инфекции [3]. Распространенность инфекции сильно варьирует от 0,5–2,5% в Северной Европе и 1,8% в США до 3% в сельских районах Румынии. Наиболее пострадавшей страной является Египет (Северная Африка), где число инфицированных достигает 18%, что связано с заражением населения во время проведения вакцинации от шистосомоза с использованием многоразовых стеклянных шприцев в 1960-е годы [3, 15].

На сегодняшний момент HCV передается преимущественно парентерально при употреблении внутривенных наркотиков, половым путем, а также при оказании медицинских и косметологических услуг низкого качества. Однако в развитых странах подавляющее большинство инфицированных HCV людей (более 75%) *относится к поколению «бебибумеров»*, рожденных с 1940 года по 1960 год в Европе и с 1945 года по 1965 год в США [3]. Эти люди были инфицированы еще до открытия вируса HCV и разработки современных методов его диагностики и скрининга продуктов крови [3]. В частности в США люди, родившиеся между 1945–1965 годами, составляют 80% всех инфицированных с общей распространенностью инфекции в этой когорте 2,6%, что *в 6 раз выше*, чем в общей популяции [3]. Передача от матери к ребенку наблюдается крайне редко. В отличие от HBV риск длительной персистенции или развития хронической HCV-инфекции у детей ниже, чем у взрослых. При заражении взрослых заболевание протекает бессимптомно и в 80% случаев переходит в хроническую форму вирусного гепатита, который у 20% пациентов заканчивается развитием цирроза.

В отличие от HBV, развитие HCV-индуцированного ГЦР происходит *только в печени уже пораженной циррозом* [15]. Риск возникновения ГЦР у пациентов с HCV-индуцированным циррозом в 17 раз выше, чем в здоровой популяции и составляет 1–4% в год (в японской когорте – до 8% в год) [3, 15]. Дополнительными факторами, увеличивающими риск ГЦР, являются мужской пол, коинфекции (HBV или HIV), генетическая предрасположенность, пожилой возраст, генотип вирусов Ib и III, длительность инфицирования, наличие ожирения, сахарного диабета и/или НАЖБП, а также употребление алкоголя [3].

Вакцинации против HCV-инфекции не существует, однако в лечении этого заболевания в последние годы были достигнуты колоссальные успехи. Появление в 2013 году новых *противовирусных препаратов прямого действия* (direct acting antivirals, *DAA*), стало крупным прорывом из-за их высокой эффективности и безопасности. Внедрение DAA (Софосбувир, Даклатасвир, Ледипасвир и др.) привело к тому, что на сегодняшний момент почти каждый пациент с хронической HCV-инфекцией может быть вылечен, так как устойчивый вирусологический ответ наблюдается в 95% случаев [3]. Однако, даже успешная DAA-терапия, приведшая к излечению пациента с циррозом, *не может полностью устранить риск развития ГЦР в дальнейшем. Этот риск существенно снижается, но все равно остается на уровне 0,33% в год, поэтому у пациентов с циррозом даже вылечившимся от HCV-инфекции необходимо длительное динамическое наблюдение* [3, 10–12]. Тем не менее, ожидается, что искоренение HCV-инфекции в странах которым доступна DAA-терапия будет иметь колоссальное значение для снижения заболеваемости циррозом и ГЦР в следующих десятилетиях.

2.3. HDV-индуцированный канцерогенез

Вирус гепатита дельта является спутниковым одноцепочным РНК-вирусом, который зависит от HBV, необходимого ему для воспроизводства и распространения [15]. Таким образом, HDV может присутствовать в организме человека только в качестве коинфекции. HDV-инфекция не является цитопатической и не оказывает прямого онкогенного воздействия. Однако активация опосредованных воспалительных

реакций и окислительного стресса способствует усилению канцерогенного эффекта HBV [15]. Сочетание HBV-HDV-инфекции, которой заражено около 20 миллионов человек, приводит к более выраженному воспалению и тяжелому заболеванию печени, чем при моноинфекции HBV [13]. Наличие HDV значительно ускоряет развитие фиброза и цирроза, а также существенно повышает риск развития ГЦР. На долю HBV-HDV приходится почти половина всех случаев ГЦР в высокоэндемичных районах, таких как Турция, Италия и Монголия [15]. На сегодняшний момент, как вакцинации, так и эффективной противовирусной терапии HDV-инфекции не существует.

2.4. Участие в канцерогенезе нескольких семейств вирусов

Если риск развития ГЦР у пациентов с HBV- и HCV-инфекцией повышен примерно в 20 и 17 раз, соответственно, то сочетание HBV-HCV-инфекции увеличивает риск возникновения ГЦР уже в 165 раз [15]! Оба вируса могут играть активную роль на различных этапах канцерогенеза, вызывая при этом синергетический эффект. Частота ГЦР также выше среди пациентов с HIV-инфекцией, чем в контрольной группе населения в целом. Кроме того, HIV является дополнительным кофактором, увеличивающим риск развития ГЦР у пациентов с HBV-инфекцией, HCV-инфекцией, HBV-HDV-инфекцией, HBV-HCV-инфекцией и HBV-HDV-HCV-инфекцией [3, 10–12].

3. Употребление алкоголя и ГЦР

Чрезмерное употребление алкоголя (более 30 г/день для мужчин и более 20 г/день для женщин) оказывает выраженное повреждающее действие на гепатоциты, следствием чего является развитие прогрессирующей *алкогольной болезни печени* – алкогольного жирового гепатоза, алкогольного гепатита, алкогольного цирроза и алкоголь-индуцированного ГЦР. Точные механизмы гепатоканцерогенеза связанного с употреблением алкоголя пока до конца не изучены, однако уже сейчас установлено, что этот процесс является сложным и многофакторным [16]. Ведущую роль в нем играют токсичные метаболиты алкоголя (в первую очередь ацетальдегид), вызывающие окислительный стресс, метилирование ДНК и белков, а также прямое мутагенное воздействие [16].

На долю алкоголь-индуцированного ГЦР в мире, по разным оценкам, приходится от 15% до 30% всех случаев этого заболевания [10, 11, 16]. Согласно отчету ВОЗ, примерно 4% населения (более 300 миллионов человек) в возрасте старше 15 лет страдают алкогольной зависимостью, что значительно превышает инфицированность населения HCV и немного меньше инфицированности HBV. Число пациентов страдающих алкогольной болезнью печени в значительной степени зависит от региона планеты, расы и пола. Максимальная заболеваемость регистрируется в странах Европы и США, минимальная – в странах Африки, расположенных южнее Сахары. Вероятность развития рака пропорционально увеличивается при прогрессировании алкогольной болезни печени до стадии цирроза, которая возникает у 10–20% злоупотребляющих алкоголем лиц [11]. В когорте цирротических больных риск развития ГЦР составляет *от 1,3% до 3% в год. В связи с этим наличие цирроза как исхода алкогольной болезни печени является фактором высокого риска для развития ГЦР у пациентов злоупотребляющих алкоголем [10–12].*

Количество ежедневно употребляемого алкоголя является *важным фактором,* влияющим на развитие цирроза печени и, в конечном итоге, ГЦР. Хотя абсолютно безопасных доз алкоголя не существует, воздействие алкоголя на печень имеет прямой дозозависимый эффект. В недавно проведенном метаанализе было показано, что употребление более трех порций алкоголя в день (эквивалент 30 г чистого спирта) повышает риск развития ГЦР на 16% в год, в то время как употребление более 6 порций в день – на 22% [12]. Регулярное употребление алкоголя в количестве более 80 г/день (8 порций) в течение 10 лет увеличивает риск развития ГЦР *в 5 раз* [12]. При прекращении употребления алкоголя риск развития ГЦР снижается на 6–7% в год и полностью нивелируется в течении 23 лет, приходя к уровню заболеваемости людей никогда не употреблявших алкоголь.

Вторым фактором, повышающим риск развития ГЦР, является женский пол. Ранее сообщалось, что вероятность возникновения цирроза печени у мужчин значительно возрастает при употреблении алкоголя в дозе 60–80 г/день в течении 10 лет. В то же время для возникновения аналогичного риска у женщин на протяжении того же времени достаточно употреблять более двух порций алкоголя ежедневно (20 г/день) [16]. При злоупотреблении алкоголем у мужчин цирроз печени развивается в среднем через 35 лет, в то время как цирроз у женщин возникает уже по прошествии 20 лет [16]. Более того, одинаковое количество употребляемого спирта (в дозе 80 г/день) сопровождается *пятикратным увеличением риска развития ГЦР у женщин* по сравнению с мужчинами [16]. *Таким образом, хотя распространенность алкогольной зависимости у женщин значительно меньше, чем у мужчин, женщины могут требовать более интенсивного и пристального наблюдения* [16].

Наличие сопутствующего *вирусного гепатита* является дополнительным фактором риска, осложняющим течение алкогольной болезни печени. Ранее было показано, что распространенность HCV-инфекции у больных алкоголизмом составляет 16,3%, что намного выше, чем в общей популяции (1,5–2,0%) [16]. При этом скорость развития цирроза печени и частота выявления ГЦР в этой когорте больных значительно выше, особенно при употреблении алкоголя

в дозе более 60 г/день [16]. Аналогичные данные были получены и для пациентов, страдающих HBV.

Необходимо иметь в виду, что алкоголь оказывает также выраженное синергетическое влияние, усиливая роль других патогенетических факторов, таких как сахарный диабет, ожирение, НАЖБП, курение и контакт с афлатоксинами. В частности, хорошо известно, что диабет является фактором риска для ГЦР. При этом было показано, что сахарный диабет 2 типа повышает риск развития ГЦР у пациентов злоупотребляющих алкоголем *в 13 раз* по сравнению с пациентами, регулярно употребляющими алкоголь, но не имеющими метаболических нарушений [11].

Таким образом, у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, дополнительными факторами риска, ускоряющими развитие цирроза и ГЦР, являются доза потребляемого спирта, наличие HCV- и/или HBV-инфекции, женский пол, курение, а также сопутствующие метаболические заболевания, такие как сахарный диабет, ожирение или НАЖБП.

4. Метаболический синдром, НАЖБП и ожирение в этиологии ГЦР

4.1. Метаболический синдром

Метаболический синдром, известный также как «*синдром инсулинорезистентности*», «*синдром гипертриглицеридемической талии*», «*синдром X*» или «*квартет смерти*» представляет собой совокупность метаболических нарушений, которые включают в себя *гипертонию*, *висцеральное ожирение*, *инсулинорезистентность* и *атерогенную дислипидэмию* [17]. В последние годы метаболический синдром приобретает все большее значение в связи с экспоненциально нарастающей эпидемией ожирения, поразившей как развитые, так и развивающиеся страны. Согласно отчету GBD, опубликованному в 2018 году, «*повышенный индекс массы тела» (ИМТ)* является самым быстрорастущим с 1990 года фактором риска среди остальных 83 ежегодно анализируемых метаболических, экологических, профессиональных и поведенческих факторов [18]. В 2017 году повышенный ИМТ занимал 4 место среди причин смертности населения и унес жизни 4,7 миллионов человек. Располагающийся на первом месте фактор риска «*высокое систолическое артериальное давление*» и занимающий третье место «*высокий уровень глюкозы в плазме натощак*» были ответственны за 10,4 миллиона и 6,5 миллиона смертей, произошедших в 2017 году, соответственно. Интересно, что в 2017 году «*курение*», занявшее второе место в перечне вредных факторов, стало причиной смерти 7,1 миллиона человек, в то время как на три вышеперечисленных фактора риска (высокое систолическое артериальное давление, высокий уровень глюкозы в плазме натощак и повышенный индекс массы тела), *непосредственно связанных с метаболическим синдромом*, пришлось 21,6 миллионов смертей из общего числа в 55,9 миллионов, что составило 38,6% от общей смертности и *63,3% среди причин смерти с установленными факторами риска* (34,1 миллион случаев) [18].

Распространенность метаболического синдрома неуклонно растет и фактически полностью соответствует распространённости ожирения в различных странах. Согласно данным ASCO, не менее 25% населения США страдает метаболическим синдромом [3]. *Непосредственная причина развития метаболического синдрома – повышенное потребление калорий непропорционально метаболической потребности* [17]. Основным триггером, запускающим патофизиологические изменения при метаболическом синдроме, является *висцеральное (внутрибрюшное) ожирение* под которым понимают *внутрибрюшинное* отложение жира в *сальнике* и *брыжейке*, а также *внебрюшинное* накопление жира в жировой ткани *предбрюшинной и забрюшинной клетчатки* [19]. Как правило, висцеральное ожирение возникает на фоне общего ожирения и сопровождается увеличением ИМТ. Однако, интенсивность накопления висцерального жира (и его соотношение с *подкожным жиром*) сильно зависит от возраста (с возрастом увеличивается), пола (у мужчин накапливается быстрее), этноса (более предрасположены коренные народы Европы и Азии), употребляемых продуктов (способствуют продукты, содержащие насыщенные жиры и свободные сахара, в особенности *фруктозу* и *сахарозу*), образа жизни (физическая активность снижает уровень висцерального жира), наследственной предрасположенности и ряда других факторов [19]. В связи с этим часть людей, страдающих ожирением, может иметь низкий уровень висцерального жира и низкие риски развития метаболического синдрома. С другой стороны, клинически важным вариантом висцерального ожирения является так называемое *метаболическое ожирение с нормальным весом* (metabolically obese, normal-weight, MONW) известное также по определению *«худой снаружи, жирный внутри»* (thin outside, fat inside, TOFI) [17]. Для данного вида ожирения, проявляющегося только внутрибрюшным отложением жира, характерно наличие метаболического синдрома и всех сопутствующих метаболических рисков, однако ИМТ пациентов при этом находится в пределах нормы. Важным диагностическим критерием в этом случае выступает диаметр талии, который у мужчин не должен превышать 94 см, у женщин – 80 см [19].

Инсулинорезистентность, возникающая вследствие переизбытка калорий, приводит к опосредованному увеличению циркуляции *свободных жирных кислот* (СЖК), которые, в свою очередь, играют ключевую роль в дальнейшем патогенезе метаболических нарушений. В норме инсулин увеличивает поглощение глюкозы в мышцах и печени и ингибирует липолиз и печеночный глюконеогенез. Инсулинорезистентность ухудшает инсулин-опосредованное ингибирование липолиза в жировой ткани,

что ведет к увеличению количества циркулирующих СЖК, которые дополнительно ингибируют антилиполитическое действие инсулина [17]. СЖК также замедляют активацию протеинкиназ в мышцах, приводя к снижению поглощения глюкозы. В то же время они активируют протеинкиназы печени, усиливая глюконеогенез и липогенез. В результате для поддержания *эугликемии* развивается *гиперинсулинемическое состояние* и патологический круг замыкается. СЖК обладают липотоксическим эффектом на бета-клетки поджелудочной железы, что приводит к их постепенному повреждению и гибели. В конечном итоге компенсаторные механизмы, обеспечивающие гиперинсулинемию, нарушаются, что ведет к снижению секреции инсулина и развитию сахарного диабета 2 типа [17]. Резистентность к инсулину приводит также к возникновению *симптоматической артериальной гипертензии* в связи с потерей сосудорасширяющего эффекта инсулина и вазоконстрикции, связанной с действием СЖК [17].

Известно, что висцеральное ожирение (*главным образом отложение жира в брыжейке и сальнике*) способствует *инсулинорезистентности* в значительно большей степени, чем жир, расположенный в подкожной жировой клетчатке [19]. Крайне важным для патогенеза является и то, что только висцеральный липолиз приводит к повышенному поступлению СЖК по системе воротной вены *непосредственно в печень* (сальник и брыжейка – единственные структуры накапливающие жир и дренирующиеся в портальную систему через брыжеечные вены). Прямое поступление СЖК в печень в высокой концентрации (в 20–30 раз превышающей норму) ведет к увеличению синтеза печенью триглицеридов и аполипопротеина В, содержащего богатые триглицеридами липопротеины очень низкой плотности. Это, в дальнейшем способствует развитию гипертриглицеридемии и атерогенной дислипидемии [17]. Избыток в крови триглицеридов является основной причиной *эктопического накопления жира* в *печени*, *поджелудочной железе* и *сердце*, вследствие чего развивается жировое повреждение паренхимы этих органов и возникает хроническое воспаление. Помимо этого висцеральная жировая ткань активно синтезирует различные гормоны – *адипокины.* Наиболее изученными из этих гормонов являются *лептин* и *адипонектин*, которые принимают самое непосредственное участие в дальнейшем развитии метаболических нарушений [19]. В конечном итоге системный окислительный стресс, вызванный ожирением и инсулинорезистентностью, приводит к активации нисходящих сигнальных каскадов, способствующих прогрессирующему воспалению и фиброзу тканей. Ведущую роль в развитии воспалительных реакций играют фактор некроза опухолей-альфа (TNF-α), интерлейкин-6 и С-реактивный белок [17]. Метаболический синдром и висцеральное ожирение непосредственно связаны с возникновением таких заболеваний как сахарный диабет 2 типа, атерогенная дислипидемия, атеросклеротические и неатеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, гипертония, апное во сне и НАЖБП. Кроме того, в настоящее время накоплены убедительные данные, свидетельствующие о влиянии метаболического синдрома и ожирения на возникновение таких злокачественных опухолей как рак толстой кишки, постменопаузальный рак молочной железы, рак эндометрия, рак почки, рак пищевода, рака желчного пузыря, рак поджелудочной железы и рак печени [19]. В частности, по данным ASCO риск развития ГЦР у пациентов с метаболическим синдромом увеличен в 1,5–2,0 раза [3].

На сегодняшний момент становится очевидным, что печень играет одну из центральных ролей в патогенезе метаболического синдрома и в то же время сама постоянно подвергается его воздействию, в первую очередь – в виде эктопического накопления жира в паренхиме, приводящего к развитию НАЖБП. В настоящее время все больше исследователей говорит о том, что НАЖБП и связанные с ней осложнения необходимо расценивать именно как *печеночные проявления метаболического синдрома*, что добавляет еще один голос к печально известному «квартету смерти» [20, 21].

4.2. НАЖБП и ГЦР

НАЖБП, впервые описанная в литературе в 1980 году, как «*безымянная болезнь*», сегодня является самым распространенным хроническим заболеванием печени во всем мире, получившим неофициальное название «*тихий убийца*». НАЖБП охватывает широкий спектр гистологических вариаций и представляет собой термин, объединяющий несколько прогрессирующих от одного к другому заболеваний, а именно: неалкогольный жировой гепатоз (НАЖГ), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), НАЖГ/НАСГ-индуцированный фиброз печени, НАЖГ/НАСГ-индуцированный цирроз и НАЖГ/НАСГ-индуцированный ГЦР [21].

В настоящее время эпидемия НАЖБП (как и эпидемия ожирения) продолжает неуклонно разрастаться [20, 21]. Обобщенные оценки распространенности НАЖБП в течение 2000–2005, 2006–2010 и 2011–2015 годов во всем мире составляли 20,1%, 23,7% и 26,8%, соответственно [20]. Недавнее исследование показало, что распространенность НАЖБП в США увеличилась вдвое между периодами с 1988 по 1994 год и с 2005 по 2008 год [20]. Глобальная распространенность НАЖБП в настоящее время составляет около 24% и имеет высокую корреляцию с распространенностью ожирения. Самые высокие показатели регистрируются в Южной Америке (31%) и на Ближнем Востоке (32%); далее следуют Азия (27%), США (24%) и Европа (23%). Самый низкий уровень заболеваемости НАЖБП (14%) регистрируется в странах Африки [20]. В США НАЖБП страдают около 100 миллионов человек, при этом у каждого четвертого из них болезнь протекает

в агрессивной форме – в виде НАСГ. НАСГ уже сегодня является одной из основных причин цирроза в Соединенных Штатах, при этом НАСГ-индуцированный цирроз занимает второе место по показаниям к трансплантации печени. Как ожидается, в ближайшие годы НАСГ (в виде НАСГ-индуцированного цирроза и НАСГ-индуцированного ГЦР) станет уже лидирующим показанием для трансплантации печени, обогнав по числу операций HCV-индуцированный цирроз и HCV-индуцированный ГЦР [20].

Ведущим фактором в патогенезе НАЖБП (НАЖГ/НАСГ) является возникающая на фоне метаболического синдрома *инсулинорезистентность*, под воздействием которой происходит *эктопическое отложение жира* в паренхиме печени. В последние годы появляется все больше свидетельств того, что *непосредственное участие* в возникновении и прогрессировании НАЖГ/НАСГ принимают свободные сахара *(в первую очередь – фруктоза)*, поступающие в организм с пищей, газированными напитками и соками [22, 23]. Напомним, что в 2015 году ВОЗ уже рекомендовала сократить общее потребление *свободных сахаров* (т.е. всех моносахаридов и дисахаридов, добавляемых в пищевые продукты и напитки изготовителем, поваром или потребителем, а также сахаров, которые от природы присутствуют в меде, сиропах, фруктовых соках и концентратах фруктовых соков), как минимум до уровня 10% от суточного числа необходимых калорий (т. е. не более 35–50 г сахара в сутки для взрослого человека) [24]. В идеале суточное потребление свободных сахаров по рекомендациям ВОЗ должно быть ниже 5% от общего числа калорий, что соответствует 18–25 г сахара в сутки (т.е. не более 3 чайных ложек для взрослого человека) [24]. *Недавно проведенные исследования предполагают, что сокращение потребления сахаросодержащих напитков и общего потребления фруктозы, в том числе содержащейся в сахаре, может оказать существенное влияние на уменьшение накопления жира в печени и снизить заболеваемость НАЖБП* [23].

Начальная стадия НАЖБП, соответствующая состоянию при котором количество жира в печени начинает превышать 5% от общей массы органа, характеризуется как стеатогепатоз (НАЖГ). При этом НАЖБП (НАЖГ) является диагнозом исключения, так как для его установления необходимо убедиться в отсутствии других конкурирующих заболеваний печени, прежде всего вирусного, алкогольного, лекарственного и аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза, голодания, липодистрофии, гемохроматоза, болезни Вильсона и болезни Кушинга. В качестве критерия для исключения алкогольного стеатогепатоза рекомендуется использовать количество употребляемого в сутки алкоголя (менее 30 г/день для мужчин и менее 20 г/день для женщин). Однако, необходимо помнить о том, что НАЖБП (НАЖГ) может сопутствовать другим хроническим заболеваниям печени, в том числе и алкогольной болезни, поэтому оценить истинную распространенность данной патологии представляется крайне сложным. При дальнейшем прогрессировании НАЖГ (если этиологические факторы не устранены) развивается стеатогепатит (НАСГ), характеризующийся присоединением *хронического воспаления, жировой дистрофии, цитолиза и апоптоза гепатоцитов*. Цитолиз приводит к постепенному замещению паренхимы печени соединительной тканью, что ведет к формированию НАЖГ/НАСГ-индуцированного фиброза. Возникновение портальной гипертензии при прогрессирующем воспалении/ фиброзе сигнализирует о формировании НАЖГ/НАСГ-индуцированного цирроза. Согласно проведенным клиническим исследованиям, НАЖГ в 25% случаев постепенно прогрессирует до НАСГ, который, в свою очередь, у 20% больных заканчивается развитием цирроза [3]. Риск прогрессирования НАСГ до цирроза составляет от 21% до 26% в течение 8 лет. По своему клиническому течению НАСГ-индуцированный цирроз аналогичен течению HCV-индуцированного цирроза. В настоящее время принято считать, что заболевание, описываемое ранее как «криптогенный цирроз» у тучных пациентов является ничем иным как финальной стадией «полного выгорания паренхимы печени» в результате своевременно не диагностированного НАЖГ/НАСГ [21].

Параллельно с прогрессированием НАЖГ/НАСГ растет и заболеваемость ГЦР. Ранее было показано, что НАСГ-индуцированный цирроз увеличивает риск развития ГЦР на 2,4–12,8% в год [3]. К сожалению, механизмы гепатоканцерогенеза при НАЖБП (НАЖГ/НАСГ) в настоящее время неизвестны, поэтому естественная история развития НАЖГ/НАСГ-индуцированного ГЦР остается спорной. Предполагается, что существенную роль в данном процессе играет гиперинсулинемия и метаболический синдром. Вероятность развития ГЦР значительно возрастает при переходе заболевания от НАЖГ к НАСГ. Как было показано ранее, ежегодная заболеваемость ГЦР связанным с НАЖГ составляет 0,44 на 1000 человеко-лет, что значительно (в 15–35 раз) ниже, чем при хронической HBV-инфекции [3]. В то же время у пациентов, прогрессирующих до НАСГ, риск развития ГЦР *увеличивается в 12 раз*, а заболеваемость составляет уже 5,29 случаев на 1000 человеко-лет [3]. Прогрессирующий фиброз также является дополнительным фактором риска для ГЦР с 8% 5-летним кумулятивным показателем заболеваемости.

Очень большая распространенность НАЖГ/ НАСГ может привести к экспоненциальному росту заболеваемости НАЖГ/НАСГ-индуцированным ГЦР в ближайшие десятилетия, при этом существующие программы эпиднадзора и скрининга для этой когорты больных могут оказаться неэффективными. *Главная проблема НАЖГ/НАСГ-индуцированного ГЦР с точки зрения*

эффективного скрининга и ранней диагностики заключается в том, что 35–50% опухолей развивается в печени без признаков цирроза. В крупном исследовании, проанализировавшем 1419 случаев ГЦР, связанных с НАСГ (120 случаев), HCV (1013 наблюдений) и алкоголем (286 случаев) цирроз присутствовал только в 58,3% наблюдений, связанных с НАСГ [12]. Согласно одной из гипотез, НАСГ-индуцированный ГЦР в печени, не пораженной циррозом, может возникать вследствие малигнизации предсуществующей *гепатоцеллюлярной аденомы*, которая подвергается злокачественной трансформации под воздействием метаболического синдрома [12]. Имеющиеся данные показывают, *что факторами риска развития НАСГ-индуцированного ГЦР без признаков цирроза являются пожилой возраст, мужской пол, наличие метаболического синдрома, ожирения и сахарного диабета 2 типа* [12]. *Однако, учитывая колоссальную распространенность НАЖБП, в настоящее время не представляется возможным выделить группу высокого риска для пациентов, страдающих НАЖБП, но не имеющих цирроза, в которой организация скрининга могла бы быть не только эффективной, но и экономически целесообразной.*

Вторая проблема для скрининга заключается в том, что подавляющее число пациентов страдающих НАЖБП, имеет выраженное ожирение, затрудняющее УЗИ-визуализацию. Это значительно снижает диагностическую эффективность УЗИ при проведении скрининга, приводя к необходимости использования значительно более дорогих методов визуализации, таких как МСКТ и МРТ, что может сделать проведение скрининга экономически не оправданным, даже в группах очень высокого риска.

4.3. Ожирение и ГЦР

Повышенный ИМТ увеличивает риск развития ГЦР в 1,5–4 раза, при этом этот риск напрямую зависит от степени ожирения. В большом метаанализе, было показано, что у пациентов с избыточным весом (ИМТ 25–30 кг/м^2) риск развития рака печени увеличивается на 17%, а у людей с ожирением (ИМТ ≥30 кг/м^2) уже на 89% по сравнению с людьми, имеющими нормальный вес [12]. *Сахарный диабет*, тесно связанный с ожирением, является независимым фактором риска развития ГЦР. Люди, страдающие сахарным диабетом, имеют 2,3-кратный риск заболеть ГЦР и 2,4-кратный риск смерти от данного заболевания [12]. Как было показано в проспективном исследовании, у пациентов с диабетом частота развития НАЖБП (НАЖГ/НАСГ) и ГЦР составляет 18,1 и 2,4 случая на 1000 человеко-лет, в то время как у людей без диабета эти показатели не превышают 9,5 и 0,9 на 1000 человеко-лет, соответственно [12].

Резкий рост числа людей, страдающих избыточным весом и ожирением, происходящий в последние десятилетия, уже сегодня расценивается специалистами как *глобальная пандемия* [25, 26]. Согласно опубликованным GBD данным, за период с 1980 по 2013 год *распространённость избыточного веса и ожирения во всем мире выросла на 27,5% для взрослых и на 47,1% для детей.* [26]. Согласно этому же исследованию, с 1980 по 2013 год число мужчин страдающих избыточной массой тела/ожирением (ИМТ ≥25) в мире увеличилось с 28,8% до 36,9%, число женщин – с 29,8% до 38,0% [26]. Во многих развитых странах на протяжении указанного периода отмечался значительный рост числа детей, с избыточной массой тела и ожирением, в результате чего в 2013 году этот диагноз имели 23,8% мальчиков и 22,6% девочек этих стран. Рост избыточного веса и ожирения наблюдается также и в развивающихся странах, увеличившись за период с 1980 года по 2013 год с 8,1% до 12,9% для мальчиков и с 8,4% до 13,4% для девочек [26]. В настоящее время максимальный ИМТ у мужчин в развитых странах регистрируется в возрасте 55 лет, когда 2/3 мужчин имеют избыточный вес/ожирение, а каждый четвертый страдает ожирением [26]. Для женщин в развитых странах пик ИМТ наблюдается в 60 лет, при этом у 64,5% женщин выявляется избыточный вес/ожирение, а у 31,3% женщин диагностируется ожирение. Исследования, проведенные в США, показали, что безудержный рост ожирения может привести к значительному снижению ожидаемой продолжительности жизни населения в недалеком будущем [26].

На сегодняшний момент более 50% людей страдающих ожирением живет всего в 10 странах (в порядке убывания числа больных): США, Китае, Индии, России, Бразилии, Мексике, Египте, Пакистане, Индонезии и Германии [26]. При этом Россия занимает 4 место в этом списке, несмотря на относительно небольшую численность населения. Согласно отчету «ЭССЕ-РФ», проведенному в России в 2012–2013 годы, распространённость ожирения (ИМТ ≥30 кг/м^2) среди всего взрослого населения крайне высока и составляет 29,7%. При этом среди мужчин заболеваемость несколько ниже (26,6%), чем среди женщин (30,8%) [27]. Рост заболеваемости ожирением у мужчин и женщин в период с 1994 по 2013 год составил 17,9% и 7,7%, соответственно. *Максимальное число тучных людей наблюдается в возрастной группе «55–64 лет», в которой почти каждый второй (46,9%) житель России страдает ожирением.* При этом число тучных женщин в этой возрастной группе значительно превалирует над мужчинами (52,1% и 35,7%, соответственно). Меньше всего людей, страдающих ожирением (12,4%) зафиксировано в возрастной группе «25–34 лет», где число тучных мужчин (14,3%) оказалось выше числа тучных женщин (10,5%) [27].

Предполагается, что рост заболеваемости в нашей стране продолжится, так как Россия находится только на второй стадии развития глобальной эпидемии [28]. Согласно предложенной недавно *концепции эпидемиологического перехода, первая стадия* эпидемии

началась в России в 1970-е годы и характеризовалась ростом ожирения преимущественно среди лиц с высоким социально-экономическим статусом. Рост ожирения затронул главным образом женщин, в связи с чем распространённость ожирения среди них была в несколько раз выше чем у мужчин. При этом уровень ожирения среди детей был низким – менее 5%. *Вторая стадия* эпидемии, начавшаяся в 1990-е годы и наблюдающаяся в России по настоящее время, сопровождается бурным ростом заболеваемости среди взрослого населения, наряду с ростом заболеваемости среди детей (до 10% и более). При этом резко сокращается разница в числе тучных людей между мужчинами и женщинами, а также между людьми с высоким и низким социально-экономическим статусом [28]. *Третья стадия*, наблюдающаяся в настоящее время в большинстве стран Европы, проявляется значительным преобладанием ожирения среди людей с более низким социально-экономическим статусом над лицами с более высоким социально-экономическим статусом. При этом не наблюдается дальнейшего роста заболеваемости у женщин с высоким социально-экономическим статусом и несколько стабилизируется рост заболеваемости среди детей [28]. *Четвертая заключительная (гипотетическая) стадия* предполагает снижение заболеваемости ожирением в различных группах населения, в первую очередь среди детей, однако, в настоящее время достичь этой стадии не удалось ни одной стране [28].

Исходя из вышеизложенного, можно говорить о том, что бремя ожирения, а также непосредственно связанных с ним заболеваний, в том числе метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, НАЖБП и НАЖБП-индуцированного ГЦР в ближайшее время для России может стать огромным.

5. Другие заболевания печени и ГЦР

Другие, значительно более редкие, хронические заболевания печени на стадии цирроза также увеличивают риск развития ГЦР. У пациентов с *наследственным гемохроматозом* и циррозом печени риск развития ГЦР повышен в 20 раз по сравнению со здоровой популяцией, при этом у мужчин заболеваемость значительно выше, чем у женщин [11, 12]. Цирроз, развивающийся в результате прогрессирования *первичного билиарного холангита*, увеличивает риск ГЦР в 17 раз (4% в год), что сопоставимо с риском ГЦР у пациентов с HCV-индуцированным циррозом. Повышенным риском развития ГЦР сопровождается цирроз печени, возникающий в результате прогрессирования *аутоиммунного гепатита*, а также цирроз, связанный с *синдромом Бада-Киари* или *обструкцией нижней полой вены*. Распространенность ГЦР при синдроме Бада-Киари варьирует от 2,0% до 52,6%, так как диагностические критерии, методы диагностики и сроки наблюдения значительно различаются в отдельных публикациях [12]. ГЦР на фоне синдрома Бада-Киари или обструкции нижней полой вены сложно диагностировать даже с помощью многофазной МСКТ и МРТ, что объясняется выраженными изменения внутрипеченочной гемодинамики, связанными с нарушением венозного оттока от печени. В проспективном исследовании пациентов с циррозом печени вызванным *дефицитом α1-антитрипсина* годовой уровень заболеваемости ГЦР составил 0,9% после медианы наблюдения 5,2 года [11].

6. Цирроз печени, как основной фактор риска возникновения ГЦР

Цирроз – это исход многих хронических инфекционных и неинфекционных заболеваний печени. При этом цирроз не является предраковым состоянием, а представляет собой параллельный гепатоканцерогенезу процесс, возникающий в ответ на те же внешние стимулы. Хроническое воспаление печени, индуцирующее повторяющиеся циклы клеточного повреждения смерти и регенерации гепатоцитов, играет решающую роль в развитии обоих заболеваний. *Так как 80–90% случаев ГЦР возникает в печени на фоне цирроза, все пациенты с циррозом находятся в зоне высокого риска и должны подлежать эпиднадзору с прохождением регулярного скринингового обследования* [10].

В целом у 1/3 пациентов больных циррозом, *независимо от его этиологии*, в течение жизни развивается ГЦР. При этом риск появления опухоли в среднем составляет 1–8% в год, и в значительной степени зависит от этиологии заболевания [10]. Основная проблема ранней диагностики ГЦР заключается в том, что цирроз длительное время способен протекать субклинически, при этом появление симптомов ГЦР может оказаться первым проявлением цирроза. *В связи с этим у пациентов имеющих факторы риска развития ГЦР (HBV-, HCV-инфекция, злоупотребление алкоголем, метаболический синдром, сахарный диабет, висцеральное ожирение, НАЖБП (НАЖГ/ НАСГ) и др.) необходим тщательный мониторинг печени на предмет цирротических изменений, при появлении которых пациент должен переводиться в группу высокого риска и подлежать скринингу.* Как было установлено недавно, цирроз печени является многостадийным процессом, а риск развития ГЦР зависит от стадии заболевания, определяемой по выраженности портальной гипертензии (градиент венозного давления печени увеличивается с 6 мм рт. ст. в *доклинической стадии* до 20 мм рт. ст. и более в терминальной стадии цирроза) [7, 10]. *В целом наибольший риск имеют пациенты мужского пола и пожилого возраста, имеющие варикозно-расширенные вены пищевода и уровень тромбоцитов менее 100x10⁹/л.* Необходимо учитывать и тот факт, что у пациентов с декомпенсированным циррозом (при градиенте венозного давления более 16 мм рт. ст.) проведение всех видов противоопухолевой терапии за исключением трансплантации печени противопоказано.

Поэтому эти пациенты, если они не находятся на листе ожидания трансплантации, должны исключаться из программ скрининга.

7. Другие факторы риска развития ГЦР

Афлатоксин B1 обладает сильным канцерогенным эффектом, вызывающим мутации в 249 кодоне гена-супрессора TP53. Афлатоксин B1 синтезируется плесневыми грибами и часто попадает в продукты питания, используемые в тропических и субтропических регионах. Поэтому он чаще всего встречается в Юго-Восточной Азии, Китае и странах Африки, расположенных южнее Сахары, то есть в областях эндемичных для HBV и оказывает выраженный синергетический эффект при взаимодействии с вирусами гепатита. Известно, что воздействие афлатоксина B1 на людей, не инфицированных HBV, повышает риск развития ГЦР в 4 раза, в то время как сочетание его с хронической HBV-инфекцией повышает риск ГЦР *в 60 раз* по сравнению с лицами, не имеющими факторов риска [12]. Предполагается, что аналогичный синергетический эффект существует также между воздействием афлатоксина B1 и HCV-инфекцией. Так как афлатоксин B1метаболизируется ферментом CYP2E1, участвующем в метаболизме алкоголя, алкоголь способен значительно усиливать канцерогенный эффект афлатоксина.

В 2004 году Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) пришло к выводу о наличии достаточных доказательств того, что *курение табака* увеличивает риск развития рака печени (проведенный метаанализ показал увеличение риска ГЦР среди курильщиков *в 1,5 раза*) [12]. Кроме того, было показано, что табак может усиливать канцерогенное действие HBV и HCV, алкоголя и других вредных факторов. Предполагается также, что определенную роль в развитии ГЦР играет и наследственная предрасположенность, в частности варианты строения генов, отвечающих за синтез TNF-α [12].

III. ГЕПАТОКАНЦЕРОГЕНЕЗ И СЛОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ГЦР

1. Гепатоканцерогенез, связанный с циррозом, и гепатоканцерогенез de novo

Гепатоканцерогенез в подавляющем большинстве случаев представляет собой многостадийный процесс, характеризующийся постепенной клеточной и молекулярной *дедифференцировкой гепатоцитов* которая, в конечном итоге, заканчивается появлением ГЦР [29–31]. Молекулярные изменения, приводящие к генетическим и эпигенетическим мутационным событиям, начинаются в гепатоцитах задолго до того, как разовьется цирроз. Регенерация гепатоцитов, происходящая в ответ на травму, приводит к клональному распространению отдельных мутаций, что способствует возникновению общей геномной нестабильности. Недавно было установлено, что зрелые гепатоциты способны дедифференцироваться до уровня стволовых клеток, из которых в дальнейшем могут развиваться как клоны обладающие свойствами гепатоцитов, так и клоны холангиоцеллюлярной природы [29]. Это в значительной степени объясняет, почему в ответ на одни и те же негативные факторы в печени может развиваться как ГЦР (около 90%), так и холангиоцеллюлярный рак, а также смешанные формы опухолей. Поскольку прогноз и лечение этих заболеваний принципиально различаются, является очень важно четко дифференцировать эти опухоли на стадии установки диагноза.

Как уже было отмечено ранее, хотя ГЦР чаще всего диагностируется в цирротической печени, цирроз не является предраковым состоянием, а представляет собой параллельный процесс, возникающий в ответ на те же факторы, что и гепатоканцерогенез. Несмотря на множество этиологических причин, принимающих участие в развитии ГЦР на фоне цирроза, патофизиологические механизмы его развития, по всей видимости, схожи и ведущую роль в них играет воспаление и микроокружение. Исключение составляет непосредственное участие в гепатоканцерогенезе HBV. Как было установлено, интеграция генома HBV в ДНК хозяина непосредственно приводит к активации генов, ответственных за синтез белка HBx, что является причиной развития ГЦР [29]. В данном случае возникновение опухоли без каких-либо промежуточных этапов и гистологических предшественников характеризуется как *гепатоканцерогенез de novo*. *В связи с этим у пациентов с HBV ГЦР может возникать без этапа длительного воспаления, то есть в молодом возрасте и в печени, не пораженной циррозом.* Другим исключением является мутагенный эффект *афлатоксина B1*, который вызывает точечную мутацию в гене супрессоре TP53, приводя к его инактивации. Третьим исключением, возможно, является возникновение ГЦР у пациентов с НАЖБП без признаков цирроза. Механизмы развития данного вида рака в настоящее время практически неизвестны, однако, как было сказано ранее, предполагается, что в данном случае опухоль возникает путем озлокачествления аденомы. Ниже мы рассмотрим этапы развития ГЦР, в печени пораженной циррозом.

2. Этапы развития ГЦР в печени, пораженной циррозом

Морфологической основой гепатоканцерогенеза в цирротической печени являются гепатоцеллюлярные узелки, прогрессирующие от полностью доброкачественных к злокачественным посредством эволюционной замены более дифференцированных клонов клеток менее дифференцированными [29, 31]. Повторная смена более дифференцированных клеточных популяций гепатоцитов менее дифференци-

рованными в рамках узловых конкреций происходит до тех пор пока клетки не приобретают злокачественный фенотип и способность к инвазивному росту. В процессе гепатоканцерогенеза узловые конкреции проходят пять этапов гистологической трансформации: 1. регенераторный (цирротический) узел; 2. диспластический узел низкой степени злокачественности (low-grade dysplastic nodule, LGDN); 3. диспластический узел высокой степени злокачественности (high-grade dysplastic nodule (HGDN); 4. ранний ГЦР; 5. прогрессирующий ГЦР (*малый* и *большой*) [29, 31]. Важно отметить, что процесс гепатоканцерогенеза может происходить одновременно с разной скоростью в разных частях печени, что характеризуется как *мультифокальный канцерогенез.*

Регенераторный узел (цирротический регенераторный узел) представляет собой четко выраженное узловое образование, находящееся в окружении рубцовой фиброзной ткани. По внешнему виду и гистологической структуре регенераторные узлы неотличимы от паренхимы печени и на морфологическом уровне не имеют клональных признаков. Однако в то же время на молекулярном уровне эти узлы уже могут содержать в себе отдельные клоны геномно-аберрантных клеток [29]. В печени поврежденной циррозом содержится бесчисленное множество цирротических узлов, размеры которых начинаются от 1 мм и чаще всего не превышают 10 мм. В редких случаях размеры узлов могут доходить до 15 мм. Цирротические узлы диаметром более 10 мм обычно называют большими регенераторными узлами.

Диспластические узлы низкой степени злокачественности можно отличить от узлов-регенератов только при тщательном морфологическом исследовании. Данный вид узлов имеет доброкачественное течение и очень небольшой риск прогрессии до ГЦР. На данном этапе кровоснабжение узлов практически ничем не отличается от кровоснабжения нормальной паренхимы печени – 80–90% притока крови обеспечивается воротной веной, 10–20% кровотока приходится на артерии, кровоснабжающие преимущественно строму (vasa vasorum, желчные протоки и т. д.). Смешиваясь в синусоидах, портальная и артериальная кровь далее дренируется в систему печеночных вен.

Диспластические узлы высокой степени злокачественности представляют собой предраковые конкреции диаметром до 10 мм, напоминающие высокодифференцированную злокачественную опухоль. Они уже *на макроскопическом уровне отличаются* от регенераторных узлов и LGDN цветом и консистенцией, однако, представленной в них клеточной и стромальной атипии недостаточно для морфологической диагностики ГЦР. Данный вид образований уже может содержать внутри себя субпопуляцию клеток представляющих собой высоко- или умеренно дифференцированный ГЦР («узел в узле»). Так как в HGDN гепатоциты перестают выполнять свои функции и все больше ориентируются на непрерывное деление, в этих диспластических узлах наблюдается активная перестройка сосудистой архитектоники, характеризующаяся появлением *синусоидальной капилляризации* и ростом *непарных (опухолевых) артерий*. В данном виде узлов иногда может наблюдаться снижение как артериального, так и портального притока, что более характерно для раннего ГЦР. Тем не менее, портальный кровоток и венозный отток в этих узлах сохранен. *Таким образом, характерных рентгенологических признаков, позволяющих отличить HGDN от LGDN и узлов-регенератов, в настоящее время практически не существует. В связи с этим все виды медицинской визуализации обладают очень низкой способностью выявлять и дифференцировать данный вид образований.*

Ранний ГЦР представляет собой начальную стадию ГЦР аналогичную *карциноме in situ* или *микроинвазивной карциноме* других органов. На данном этапе размеры опухоли обычно *не превышают 15 мм*. Отличительной особенностью раннего ГЦР является то, что он растет только в пределах диспластического узла, замещая (а не оттесняя) предшествующие клоны клеток. Опухоль распространяется вдоль портальных трактов и печеночных вен, не вызывая при этом их компрессии или прорастания.

Злокачественные клетки, представляющие ранний рак, по мере роста все больше и больше переключают свое кровоснабжения с портального кровотока, характерного для гепатоцитов, на артериальный. При этом происходит увеличение числа непарных (опухолевых) артерий и *одновременно исчезают парные артерии* ранее кровоснабжавшие желчные протоки и другие элементы стромы. В итоге, несмотря на то, что в узле появляется много опухолевых сосудов, а кровоснабжение раковых клеток становится полностью артериальным, *общий артериальный приток на данном этапе значительно снижается*. В связи с этим ранний ГЦР чаще всего выглядит как *гиподенсное очаговое образование в артериальную фазу контрастирования* при проведении МСКТ или МРТ. Так как опухолевые клетки переключаются на артериальное кровоснабжение, то одновременно значительно снижается портальный приток. *Поэтому ранний ГЦР выглядит гиподенсным также и в портальную фазу контрастирования*. Данный тип кровоснабжения (и контрастирования) не является высокоспецифичным для злокачественных опухолей, а может наблюдаться также в диспластических узлах. *В связи с этим практически все виды медицинской визуализации обладают очень низкой способностью диагностировать ранний ГЦР.* В настоящее время большие надежды возлагаются на МРТ с использованием гепатоспецифических контрастных препаратов при сканировании в гепатобилиарную фазу. Однако, убедительных данных, свидетельствующих о высокой чувствительности и специфичности данного метода

для визуализации раннего ГЦР в настоящее время не достаточно.

Прогрессирующий ГЦР отличается от раннего рака в первую очередь приобретением способности к инвазивному росту и метастазированию. Кроме того в опухоли происходит принципиальное изменение типа ее кровоснабжения, благодаря чему становится возможной топическая и дифференциальная диагностика ГЦР. Связано это с тем, что быстрый рост опухоли приводит к компрессии окружающей паренхимы, повышению внутриопухолевого давления и сдавлению сосудистых структур, прежде всего дренирующих печёночных венул. Так как артериальное давление значительно выше давления в воротной вене, сброс крови начинает осуществляться ретроградно через портальные внутриопухолевые сосуды в синусоиды перитуморального пространства. *Таким образом, прогрессирующий ГЦР полностью переключается на артериальное кровоснабжение, при этом портальный кровоток в опухоли исчезает.* Благодаря этому у ГЦР, который является гиперваскулярной опухолью, появляется три патогномоничных рентгенологических признака, на которых построена вся ранняя диагностика этого патологического образования [32–36]. *Первым признаком* является *интенсивное контрастирование опухоли в позднюю артериальную фазу* при проведении многофазной МСКТ и МРТ. Вторым признаком является эффект «быстрого вымывания контрастного препарата» в портальную фазу сканирования с применением тех же методов лучевой визуализации. Хотя в действительности относительно слабое контрастирование ГЦР в портальную фазу связано не с эффектом раннего вымывания, а с повышением рентгеновской плотности здоровой паренхимы печени за счет портального притока (который в ГЦР отсутствует) этот термин до сих пор широко используется среди специалистов лучевой диагностики. *Третьим патогномоничным симптомом*, который может быть выявлен только при проведении *МСКТ, МРТ или ПДКТ с использованием внутриартериального контрастирования* (КТ-артериогепатикографии), считается появление так называемого *тонкого перитуморального кольцевого контрастирования* (известного также как corona enhancement), связанного с дренирование крови в перитуморальные синусоиды здоровой паренхимы печени [30]. Данный признак может быть использован в будущем для дифференциальной диагностики образований, диаметр которых не превышает 10 мм.

Прогрессирующий ГЦР по его прогностической значимости крайне важно разделять на *малый* и *большой*. *Малый прогрессирующий ГЦР* имеет диаметр *не более 20 мм*, как правило, окружен капсулой и содержит внутренние фиброзные перегородки. Гистологически около 80% *малых прогрессирующих ГЦР* являются умеренно-дифференцированными опухолями, 20% – высокодифференцированными с умеренно-дифференцированным компонентом. Малый ГЦР имеет значительно меньшую склонность к инвазивному росту и внутрипеченочному метастазированию и, соответственно, более благоприятный прогноз.

Большой ГЦР соответствует опухоли, диаметр которой превышает 20 мм. Данная опухоль чаще всего имеет более низкую степень дифференцировки, агрессивный рост, а также высокую способность к инвазии и метастазированию. *Таким образом, все усилия по организации скрининга и ранней диагностики ГЦР должны быть сосредоточены на выявлении опухоли, диаметр которой не превышает 20 мм.* В то же время подавляющее большинство образований диаметром менее 10 мм в цирротической печени являются доброкачественными. При этом в настоящее время не существует простых и доступных технологий, позволяющих выполнять надежную дифференциальную диагностику этих мелких образований. В связи с этим, на сегодняшний день целью скрининга у пациентов с циррозом является выявление патологических образований в печени диаметром от 10 до 20 мм, имеющих характерные для ГЦР признаки кровоснабжения [32–36].

Эти же рентгенологические критерии необходимо использовать и у пациентов групп высокого риска не имеющих цирроза. Разница заключается лишь в том, что у пациентов с циррозом наличие вышеописанных признаков является достаточным для постановки диагноза, в то время как у пациентов без цирроза всегда требуется обязательное морфологическое подтверждение заболевания путем выполнения биопсии [32–36].

IV. КРИТЕРИИ LI-RADS И РОЛЬ БИОПСИИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ГЦР

ГЦР является единственной злокачественной опухолью, для которой (при наличии цирроза) выполнение биопсии и получение гистологического заключения в настоящее время не является обязательным. Для подтверждения диагноза ГЦР в печени на фоне цирроза достаточно использовать неинвазивные критерии диагностики ГЦР. Эти критерии были разработаны AASLD и дополнены LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) [32–36]. Суть неинвазивных критериев основана на особенностях кровоснабжения ГЦР рассмотренных выше. Как уже было отмечено, при проведении МСКТ или МРТ с внутривенным контрастированием, «классический» ГЦР в цирротической печени характеризуются выраженным контрастным усилением в артериальную фазу и «быстрым вымыванием» контрастного препарата в портальную фазу. Таким образом, присутствие этих двух признаков считается достаточным для верификации диагноза. Данные критерии стали применяться EASL и AASLD еще до появления таргетной терапии и были направлены на снижение риска массивных кровотечений (0,5% после

тонкоигольной и 1,1% после гильотинной биопсии), развития имплантационных метастазов (1,4–2,7%) и исключения ложно-отрицательных результатов (чувствительность и специфичность гильотинной биопсии составляют 86–96% и 95–100%, соответственно), затягивающих начало лечения [37]. Однако на сегодняшний момент известно, что чем меньшего размера ГЦР мы хотим обнаружить, тем меньше характер его контрастирования будет укладываться в критерии LI-RADS. Такие узлы, гистологически классифицируемые как ранний рак или рак in situ, имеют смешанное кровоснабжение до достижения размеров 15–20 мм [24]. Поэтому, как показывает практика, только 30% узлов ГЦР диаметром 10–20 мм полностью соответствуют диагностическим критериям LI-RADS, а узлы диаметром менее 10 мм имеют вообще иной тип контрастирования [37]. В связи с этим, более чем в 70% случаев при выявлении узлов диаметром 10–20 мм для их верификации требуется выполнение биопсии даже с учетом действующих рекомендаций. Так как главным условием успешного лечения ГЦР является его раннее выявление, роль биопсии в диагностике данного заболевания будет неуклонно расти.

С другой стороны, около 20% образований имеющих «типичный» для ГЦР вариант контрастирования и расположенных в цирротической печени могут на самом деле являться холангиоцеллюлярным или гепатохолангиоцеллюлярным раком [37]. В частности, в настоящее время высказаны предположения о том, что низкая эффективность Сорафениба в ряде клинических исследований может быть объяснена именно наличием у пациентов не ГЦР, а холангиокарциномы или смешанной опухоли [37]. В связи с этим все клинические исследования, которые будут проводиться в будущем должны использовать биопсию для дифференциальной диагностики этих первичных опухолей печени. Недавно было показано, что дифференцировка опухоли и степень микрососудистой инвазии сильно коррелируют с выживаемостью пациентов как после резекции, так и после трансплантации печени. Поэтому считается, что перед резекцией и трансплантацией печени биопсия может оказаться полезной, если она в состоянии каким-то образом повлиять на тактику лечения.

Согласно существующим рекомендациям биопсия необходима также во всех случаях, когда ГЦР выявлен в печени без признаков цирроза [25]. Известно, что в печени пораженной циррозом доброкачественные патологические образования (за исключением диспластических узлов) отсутствуют, а метастазирование других опухолей является казуистическим. В то же время при отсутствии цирроза в ней могут обнаруживаться как доброкачественные опухоли (например, гемангиомы, аденомы, фокальная нодулярная гиперплазия и т.д.), так и гиперваскулярные метастазы по характеру кровоснабжения идентичные ГЦР (например, метастазы нейроэндокринных опухолей, меланомы или рака почки). Все они требуют проведения морфологической верификации.

Ну и наконец, необходимо сказать о том, что уже сегодня ГЦР рассматривается как гетерогенная опухоль, имеющая множество гистологических подтипов с различными морфологическими характеристиками. В частности, ранее были описаны такие варианты ГЦР как фиброламеллярный, стеатопатический, цирротический, лимфоэпителиальный, воспалительный и макротрабекуллярный [37]. Проводится большое число исследований призванных определить влияние различных гистологических и молекулярно-генетических подтипов ГЦР на эффективность его лечения. Поэтому, как только все сигнальные пути для каждого подтипа ГЦР будут установлены, биопсия станет необходимой частью обследования, требующегося для выбора оптимальной тактики лечения пациентов [37].

V. СКРИНИНГ ГЦР В ГРУППАХ РИСКА

1. Цель скрининга

Целью скрининговых программ является сокращение смертности от ГЦР. Оптимальные *скрининговые тесты* предназначены для выявления бессимптомного заболевания на ранней стадии и должны соответствовать нескольким критериям, включая высокую чувствительность, экономическую эффективность и доступность [33]. *Скрининг должен быть направлен на группы населения, для которых существуют проверенные стратегии лечения заболевания, достоверно улучшающие выживаемость больных при раннем обнаружении опухоли* (таблица 2). Когда скрининговые тесты используются через регулярные промежутки времени в группах высокого риска, то это принято называть *эпиднадзором* [33].

Осуществление эпиднадзора считается экономически эффективным в том случае, если он обеспечивает увеличение продолжительности жизни пациентов *более чем на три месяца* и при этом затраты на его проведение являются разумными [10]. Обычно порог затрат в большинстве рекомендаций ограничивается размером в 50000 долларов США на один год спасенной жизни, хотя в некоторых странах признан рентабельным порог в 150000 долларов [11, 12].

2. Группы риска и целесообразность эпиднадзора

Принципиально принято разделять группы риска на пациентов с циррозом и без него.

2.1. Пациенты с циррозом

Проведенные ранее исследования показывают, что *у пациентов с циррозом Child-Pugh A и Child-Pugh B*, независимо от его этиологии, заболеваемость равная 1,5% в год и более является достаточной для обеспечения эффективного эпиднадзора [10]. *Таким образом, все пациенты с циррозом Child-Pugh A и Child-Pugh B должны регулярно проходить скрининговые тесты.*

Таблица 2.

Группы высокого риска развития ГЦР и целесообразность наблюдения, согласно рекомендациям AASLD 2018 [11]

Группы пациентов		Пороговая частота эффективности наблюдения (>0,25 ДЛЖ; % в год)	Случаев ГЦР, в год (%)
Очевидная выгода от наблюдения			
1	Мужчины-азиаты носители HBV старше 40 лет	0,2	0,4–0,6%
2	Женщины-азиаты носители HBV старше 50 лет	0,2	0,3–0,6%
3	Носители HBV с семейной историей ГЦР	0,2	Больше, чем без семейной истории
4	Африканцы носители HBV	0,2	ГЦР в молодом возрасте
5	Носители HBV с циррозом	0,2–1,5	3–8%
6	Носители HCV с циррозом	1,5	3–5%
7	4 стадия первичного билиарного холангита	1,5	3–5%
8	Наследственный гемохроматоз и цирроз	1,5	Возможно >1,5%
9	Дефицит α1-антитрипсина и цирроз	1,5	Возможно >1,5%
10	Другие виды цирроза	1,5	Неизвестно
Неочевидная выгода от наблюдения			
1	Мужчины-азиаты носители HBV моложе 40 лет	0,2	<0,2%
2	Женщины-азиаты носители HBV моложе 50 лет	0,2	<0,2%
3	Гепатит С с фиброзом METAVIR F3	1,5	<1,5%
4	НАЖБП без цирроза	1,5	<1,5%
ДЛЖ – добавленных лет жизни			

В то же время у пациентов с декомпенсированным циррозом (Child-Pugh B >7 и Child-Pugh C) проведение эффективной противоопухолевой терапии, за исключением трансплантации печени, практически невозможно. Поэтому эти пациенты должны рассматриваться как потенциальные кандидаты на трансплантацию печени. *Если пациенты попадают в лист ожидания трансплантации, то наблюдение за ними должно быть продолжено.* Если выполнение трансплантации по тем или иным причинам невозможно, пациенты должны быть исключены из наблюдения.

2.2. Пациенты без цирроза с очень высоким риском

У части пациентов с HBV существует значительно повышенный риск развития ГЦР (*de novo*) даже *без признаков цирроза*. *Факторами риска* у этих больных являются главным образом уровень репликации вирусов, возраст (с возрастом увеличивается) и пол (у мужчин возникает чаще). Хотя заболеваемость ГЦР у пациентов без цирроза значительно ниже, чем у пациентов с циррозом, прогноз заболевания у них значительно более благоприятный. Связано это с тем, что ГЦР в этой когорте развивается в более молодом возрасте, при этом функция печени еще сохранена и пациенты могут переносить более обширные хирургические вмешательства. Проведенные исследования по моделированию затрат и выгод показали, что в данной когорте эпиднадзор будет оправдан в том случае, если заболеваемость ГЦР составляет 0,2% и более в год. Во всех рекомендациях скрининг считается целесообразным у следующих категорий *пациентов с HBV без цирроза*: 1. инфицированные HBV мужчины-азиаты в возрасте старше 40 лет; 2. инфицированные HBV женщины-азиаты старше 50 лет; все носители HBV с семейной историей ГЦР; все африканцы носители HBV (таблица 2) [11].

У части пациентов с HCV, даже *при отсутствии цирроза*, риск развития ГЦР значительно повышен, хотя и составляет <1,5% случаев в год. *К этой категории больных, которой, согласно обновленным рекомендациям EASL, необходим эпиднадзор, относятся все пациенты с продвинутым фиброзом печени METAVIR F3.* Целесообразность наблюдения за этой категорией пациентов, по мнению экспертов EASL, заключается еще и в том, что факт перехода от

фиброза F3 к циррозу крайне сложно установить без использования инвазивных методов диагностики. В этом отношении *переходная эластография* представляет собой многообещающую методику, которая может оказаться эффективной для стратификации рисков у этой категории больных [10]. В то же время в рекомендациях AASLD 2018 выгода от наблюдения за этой категорией пациентов считается недостаточной и скрининг не рекомендуется (таблица 2) [11].

2.3. Остальные пациенты без цирроза с высоким риском

У всех остальных пациентов без цирроза, в том числе, страдающих НАЖБП, проведение эпиднадзора и скрининга в настоящее время считается нецелесообразным. Известно, что более половины случаев НАСГ-индуцированного ГЦР развивается в печени, не пораженной циррозом. При этом риск заболевания составляет <1,5% в год. Однако, учитывая огромную популяцию пациентов с НАЖБП, и то, что большинство из них имеют сопутствующую патологию, часто не позволяющую выполнить радикальное вмешательство, скрининг в этой категории больных в настоящее время признан нецелесообразным [10]. *Исключение, по мнению EASL, могут составлять пациенты с метаболическим синдромом или НАСГ, имеющие продвинутую стадию фиброза METAVIR F3, подтвержденную либо гистологическим исследованием, либо переходной эластографией* [10]. Рекомендации AASLD также считают нецелесообразным проведение эпиднадзора в этой когорте больных НАЖБП [11].

По всей видимости, по мере накопления научных данных, среди пациентов, страдающих НАЖБП, будет выделена группа высокого риска, для которой проведение эпиднадзора окажется экономически оправданным и клинически целесообразным. Сложность скрининга в данной когорте больных, помимо большой распространённости заболевания, заключается также в низкой диагностической ценности УЗИ. Связано это с плохой визуализацией образований печени при УЗИ из-за подкожного отложения жира, часто сопровождающего НАЖБП, а также из-за жировой инфильтрации самой печени. В связи с этим, для проведения скрининга у этих пациентов потребуется использование тяжелого диагностического оборудования в виде МСКТ или МРТ, что значительно повысит стоимость всей программы эпиднадзора.

3. Скрининговые тесты

3.1. Лучевая визуализация

Из всех доступных методов лучевой визуализации оптимальным для проведения скрининга ГЦР является УЗИ. Данный метод имеет приемлемую диагностическую точность с чувствительностью от 58% до 89% и специфичностью более 90% [10]. Метаанализ 19 проведённых исследований показал, что общая чувствительность УЗИ для диагностики ГЦР составляет 94%. Однако, к сожалению, при обнаружении ГЦР на ранней стадии чувствительность методики значительно снижается и не превышает 63%. УЗИ рекомендуется для скрининга всеми ассоциациями, так как имеет много преимуществ. Технология УЗИ очень доступна и применяется во всех медицинских учреждениях, является недорогой и в то же время безопасной для пациентов и персонала, неинвазивна и поэтому хорошо принимается больными. Кроме того, УЗИ является эффективным методом диагностики и других осложнений цирроза печени, таких как субклинический асцит или тромбоз воротной вены, которые также могут потребовать лечения.

При всем при этом ультразвуковая диагностика ГЦР на фоне цирроза достаточно сложна, в особенности у пациентов с очень грубой эхо-структурой печени. Это существенно затрудняет идентификацию маленьких узлов ГЦР. *В связи с этим эффективность УЗИ для диагностики ГЦР очень сильно зависит от опыта оператора и качества оборудования.* Поэтому специалистам лучевой диагностики перед проведением скрининга рекомендуется проходить специальное обучение [10].

Использование контрастной сонографии (CEUS) не выявило дополнительных преимуществ при проведении скрининга и в настоящее время не рекомендуется к использованию [10]. Рутинное применение монофазной МСКТ или МРТ для скрининга считается экономически нецелесообразным в связи с большим числом ложно-положительных результатов, а также в связи с необходимостью использования контрастных препаратов. Однако эти методы визуализации могут потребоваться в тех случаях, когда выполнение качественного УЗИ невозможно. Такая клиническая ситуация может наблюдаться у пациентов с ожирением, повышенным газообразованием, деформацией грудной стенки или перенесенными ранее вмешательствами, ухудшающими УЗИ-визуализацию. Однако даже в этих условиях долгосрочное использование этих технологий для скрининга остается спорным.

Согласно рекомендациям AASLD, основанным на принципах LI-RADS, после проведения скринингового УЗИ врач лучевой диагностики должен интерпретировать полученные данные в виде одного из трех вариантов:

1. Отрицательный результат. Выставляется в том случае, когда в печени отсутствуют очаговые патологические образования, или если эти образования являются однозначно доброкачественными (например, кисты). В данной ситуации пациент отправляется на дальнейшее наблюдение с повторным осмотром через 6 мес.

2. Неуточненный результат. Такое заключение выставляется при выявлении образования диаметром <10 мм, при этом образование не является однозначно доброкачественным. В этом случае пациент требует пристального наблюдения и поэтому повторное УЗИ

ему должно быть выполнено через три месяца после первого исследования.

3. Положительный результат. Заключение выставляется в том случае, если при УЗИ в печени выявляется очаговое образование *диаметром ≥10 мм,* при этом образование не является однозначно доброкачественным. В этом случае пациент незамедлительно должен быть направлен в специализированное учреждение для дообследования и постановки диагноза. Порог в 10 мм используется потому, что поражения <10 мм редко бывают злокачественными. В то же время поражение >10 мм имеют высокую вероятность оказаться ГЦР. Кроме того образования диаметром >10 мм с большей долей вероятности могут быть верифицированы с помощью лучевых методов диагностики, по сравнению с субсантиметровыми очагами.

3.2. Использование биомаркеров

Использование альфа-фетопротеина (АФП) в качестве биомаркера играло большую роль в прошлом (1970-е годы), когда перед скринингом стояли задачи выявления крупных опухолей. *В настоящее время, когда целью скрининга является обнаружение ГЦР диаметром 10–20 мм, использование АФП утратило былое значение, считается субоптимальным и либо вовсе не рекомендуется (EASL и APASL), либо может применяться как дополнительная опция на усмотрение организаторов эпиднадзора (AASLD).* Связано это с тем, что мелкие высокодифференцированные опухоли не приводят к увеличению уровня АФП на раннем этапе своего развития. *Поэтому нормальный АФП не свидетельствует об отсутствии ГЦР.* С другой стороны, так как АФП является неспецифическим белком, его уровень может значительно повышаться у пациентов с активным HCV- или HBV-гепатитом, или в ответ на другое хроническое воспаление печени. Это часто является причиной ложно-положительных результатов скрининга. Кроме того, случаи, когда АФП значительно повышен, как правило, сопровождаются значительно более агрессивным течением опухолевого процесса, имеющего более плохой прогноз. Поэтому его роль в данном случае также достаточно ограничена. Однако это не отменяет высокую значимость АФП для оценки прогноза заболевания, выбора тактики лечения и мониторинга процесса терапии.

В настоящее время тест на АФП рекомендуется считать положительным, если его значение >20 нг/мл и отрицательным, если ниже. Как считается, этот порог обеспечивает чувствительность около 60% и специфичность около 90% при условии 5% распространенности ГЦР в изучаемой выборке, что должно давать 25% положительную прогностическую ценность для диагностики [11].

В последнее время для проведения скрининга были предложены также другие биомаркеры, такие как глипикан-3 (GPC-3), фракция AFP-L3 и протромбин, вызванный отсутствием витамина К II (PIVKA II или DCP), однако все они в настоящее время не рекомендуются для практического использования и требуют дальнейшего изучения.

3.3. Интервал наблюдения

Интервал наблюдения, как правило, зависит от медианы времени удвоения опухоли, которая для ГЦР составляет 80–117 дней. *В настоящее время все ведущие ассоциации рекомендуют проводить скрининг ГЦР с интервалом 1 раз в 6 мес.*

Таким образом, согласно современным представлениям, у пациентов группы риска скрининг должен проводиться 1 раз в 6 мес. с использованием УЗИ ± АФП. При этом любое образование диаметром ≥10 мм, выявленное по данным УЗИ, и не являющиеся однозначно доброкачественным, должно расцениваться как ГЦР, даже в том случае если уровень АФП находится в пределах нормы. *В этом случае пациент должен незамедлительно направляться в специализированное медицинское учреждение для проведения дифференциальной диагностики и установки окончательного диагноза.*

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболеваемость ГЦР как в развитых, так и развивающихся странах неуклонно растет, несмотря на то, что причины его вызывающие значительно различаются в отдельных регионах планеты. *Основная проблема ГЦР связана с тем, что болезнь, вплоть до последней стадии, протекает бессимптомно.* Единственной возможностью, позволяющей добиться высокой пятилетней выживаемости пациентов, является ранняя диагностика и своевременно проведенное лечение. При этом ранняя диагностика ГЦР (выявление опухоли при диаметре 10–20 мм) в масштабах отдельного государства возможна только при условии организации эпиднадзора за пациентами групп высокого риска и проведении в этих группах регулярного скрининга, адекватного существующим потребностям. Для реализации скрининговых программ требуется не только соответствующая материально-техническая база, и финансирование, но и штат специально подготовленных специалистов.

Специалистам лучевой диагностики необходимо помнить о том, что любое образование в печени, выявленное у пациентов высокого риска, должно в первую очередь вызывать подозрение на ГЦР. При этом патогномоничными признаками злокачественного роста является интенсивное контрастирование опухоли *в позднюю артериальную фазу* и «эффект вымывания» в портальную фазу.

Современные методы лучевой визуализации и существующие интервенционно-радиологические технологии позволяют с высокой эффективностью диагностировать ГЦР при диаметре опухоли 10–20 мм при условии своевременного направления больных в специализированные медицинские учреждения.

При этом подтверждение диагноза и проведение адекватного лечения должно осуществляться только в специализированных высокотехнологичных медицинских центрах, непосредственно занимающихся данной проблемой.

Искоренение HCV- и HBV-инфекции в ближайшие десятилетия будет способствовать значительному снижению случаев вирус-индуцированного ГЦР. В то же время продолжающаяся эпидемия ожирения может стать причиной экспоненциального роста заболеваемости НАЖБП-индуцированным раком печени, для которого организация эпиднадзора и скрининга может оказаться крайне сложной и дорогостоящей в связи с тем, что в половине случаев опухоль возникает до развития цирроза.

Врачи общей практики и специалисты лучевой диагностики должны быть хорошо осведомлены о том, что пациенты, страдающие метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом и НАЖБП имеют значительно повышенные риски развития ГЦР. При этом необходимо помнить о том, что в данной когорте больных любое случайно выявленное образование в печени *диаметром более 10 мм* должно вызывать подозрение на ГЦР и пациент должен подвергаться дополнительному тщательному обследованию. У этих же пациентов любое образование в печени *диаметром более 20 мм* или любое *быстро растущее образование* крайне подозрительно на ГЦР, *хотя уровень АФП чаще всего находится в пределах нормы*. У пациентов с циррозом любое образование в печени диаметром более 15 мм почти наверняка является злокачественным. Все эти пациенты должны неотложно направляться в специализированные онкологические учреждения для прохождения дополнительного обследования и при необходимости – дальнейшего лечения.

В то же время необходимо подчеркнуть, что основной профилактической мерой в борьбе со всеми проявлениями метаболического синдрома, в том числе НАЖБП и НАЖБП-индуцированным ГЦР, является нормализация веса (ИМТ <25 кг/м^2) и объема талии (<94 см для мужчин и <80 см для женщин) путем организации правильного питания и достаточной физической активности.

Список литературы

1. *Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. – 2018. – Vol. 68, № 6. – P. 394–424.

2. *Maucort-Boulch D., de Martel C., Franceschi S., Plummer M.* Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide // Int J Cancer. – 2018. – Vol. 142, № 12. – P. 2471–2477.

3. *Mak L.Y., Cruz-Ramón V., Chinchilla-López P., Torres H.A., LoConte N.K., Rice J.P., Foxhall L.E., Sturgis E.M., Merrill J.K., Bailey H.H., Méndez-Sánchez N., Yuen M.F., Hwang J.P.* Global Epidemiology, Prevention, and Management of Hepatocellular Carcinoma // Am Soc Clin Oncol Educ Book. – 2018. – Vol. 38. – P. 262–279.

4. *Forner A., Reig M., Bruix J.* Hepatocellular carcinoma // Lancet. – 2018. – Vol. 391, № 10127. – P. 1301–1314.

5. *Бредер В.В., Косырев В.Ю., Кудашкин Н.Е., Лактионов К.К.* Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации как социальная и медицинская проблема // Медицинский совет. – 2016. – № 10. – С. 10–18.

6. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные образования в России в 2017 году (Заболеваемость и смертность). – Москва: РИИС ФИАН. – 2018. – 250 с.

7. *Балахнин П.В., Шмелев А.С., Шачинов Е.Г.* Роль хирургических технологий в лечении вирус-ассоциированных опухолей на примере гепатоцеллюлярного рака // Практическая онкология. – 2018. – Т. 19, № 4. – С. 348–377.

8. *Song P., Cai Y., Tang H., Li C., Huang J.* The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines from 2001 to 2017 // Biosci Trends. – 2017. – Vol. 11, № 4. – P. 389–398.

9. *Бредер В.В., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Лазарев С.А., Ледин Е.В.* Практические рекомендации по лекарственному лечению гепатоцеллюлярного рака // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, № 3–S2. – С. 339–351.

10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma // J Hepatol. – 2018. – Vol. 69, № 1. – P. 182–236.

11. *Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis M.M., Roberts L.R., Heimbach J.K.* Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases // Hepatology. – 2018. – Vol. 68, № 2. – P. 723–750.

12. *Omata M., Cheng A.L., Kokudo N., Kudo M., Lee J.M., Jia J., Tateishi R., Han K.H., Chawla Y.K., Shiina S., Jafri W., Payawal D.A., Ohki T., Ogasawara S., Chen P.J., Lesmana C.R.A., Lesmana L.A., Gani R.A., Obi S., Dokmeci A.K., Sarin S.K.* Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update // Hepatol Int. – 2017. – Vol. 11, № 4. – P. 317–370.

13. *Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T., Abera S., Ahmed M., Alam N., Alemayohu M.A., Allen C., Al-Raddadi R., Alvis-Guzman N., Amoako Y., Artaman A., Ayele T.A., Barac A., Bensenor I., Berhane A., Bhutta Z., Castillo-Rivas J., Chitheer A., Choi J.Y., Cowie B., Dandona L., Dandona R., Dey S., Dicker D., Phuc H., Ekwueme D.U., Zaki M.S., Fischer F., Fürst T., Hancock J., Hay S.I., Hotez P., Jee S.H., Kasaeian A., Khader Y., Khang Y.H., Kumar A., Kutz M., Larson H., Lopez A., Lunevicius R., Malekzadeh R., McAlinden C., Meier T., Mendoza W., Mokdad A.,*

Moradi-Lakeh M., Nagel G., Nguyen Q., Nguyen G., Ogbo F., Patton G., Pereira D.M., Pourmalek F., Qorbani M., Radfar A., Roshandel G., Salomon J.A., Sanabria J., Sartorius B., Satpathy M., Sawhney M., Sepanlou S., Shackelford K., Shore H., Sun J., Mengistu D.T., Topór-Mądry R., Tran B., Ukwaja, Vlassov V., Vollset S.E., Vos T., Wakayo T., Weiderpass E., Werdecker A., Yonemoto N., Younis M., Yu C., Zaidi Z., Zhu L., Murray C.J.L., Naghavi M., Fitzmaurice C. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015 // JAMA Oncol. – 2017. – Vol. 3, № 12. – P. 1683–1691.

14. *Meringer H., Shibolet O., Deutsch L.* Hepatocellular carcinoma in the post-hepatitis C virus era: Should we change the paradigm? // World J Gastroenterol. – 2019. – Vol. 25, № 29. – P. 3929–3940.

15. *Ringelhan M., McKeating J.A., Protzer U.* Viral hepatitis and liver cancer // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2017. – Vol. 372, № 1732. – P. pii: 20160274.

16. *Matsushita H., Takaki A.* Alcohol and hepatocellular carcinoma // BMJ Open Gastroenterol. – 2019. – Vol. 6, № 1. – P. e000260.

17. *Rochlani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi S., Mehta J.L.* Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds // Ther Adv Cardiovasc Dis. – 2017. – Vol. 11, № 8. – P. 215–225.

18. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // Lancet. – 2018. – Vol. 392, № 10159. – P. 1923–1994.

19. *Tchernof A., Després J.P.* Pathophysiology of human visceral obesity: an update // Physiol Rev. – 2013. – Vol. 93, № 1. – P. 359–404.

20. *Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // Hepatology. – 2016. – Vol. 64, № 1. – P. 73–84.

21. *Perumpail B.J., Khan M.A., Yoo E.R., Cholankeril G., Kim D., Ahmed A.* Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease // World J Gastroenterol. – 2017. – Vol. 23, № 47. – P. 8263–8276.

22. *Lim J.S., Mietus-Snyder M., Valente A., Schwarz J.M., Lustig R.H.* The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2010. – Vol. 7, № 5. – P. 251–64.

23. *Jensen T., Abdelmalek M.F., Sullivan S., Nadeau K.J., Green M., Roncal C., Nakagawa T., Kuwabara M., Sato Y., Kang D.H., Tolan D.R., Sanchez-Lozada L.G., Rosen H.R., Lanaspa M.A., Diehl A.M., Johnson R.J.* Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease // J Hepatol. – 2018. – Vol. 68, № 5. – P. 1063–1075.

24. Официальный сайт ВОЗ. – [Электронный ресурс]. – URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/149782/9789241549028_eng.pdf;jsessionid=FAF77724AF3468D7BB5D1339506BDD00?sequence=1. Дата обращения: 14.09.2019.

25. *Finucane M.M., Stevens G.A., Cowan M.J., Danaei G., Lin J.K., Paciorek C.J., Singh G.M., Gutierrez H.R., Lu Y., Bahalim A.N., Farzadfar F., Riley L.M., Ezzati M.;* Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9,1 million participants // Lancet. – 2011. – Vol. 377, № 9765. – P. 557–67.

26. *Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C., Mullany E.C., Biryukov S., Abbafati C., Abera S.F., Abraham J.P., Abu-Rmeileh N.M., Achoki T., Al Buhairan F.S., Alemu Z.A., Alfonso R., Ali M.K., Ali R., Guzman N.A., Ammar W., Anwari P., Banerjee A., Barquera S., Basu S., Bennett D.A., Bhutta Z., Blore J., Cabral N., Nonato I.C., Chang J.C., Chowdhury R., Courville K.J., Criqui M.H., Cundiff D.K., Dabhadkar K.C., Dandona L., Davis A., Dayama A., Dharmaratne S.D., Ding E.L., Durrani A.M., Esteghamati A., Farzadfar F., Fay D.F., Feigin V.L., Flaxman A., Forouzanfar M.H., Goto A., Green M.A., Gupta R., Hafezi-Nejad N., Hankey G.J., Harewood H.C., Havmoeller R., Hay S., Hernandez L., Husseini A., Idrisov B.T., Ikeda N., Islami F., Jahangir E., Jassal S.K., Jee S.H., Jeffreys M., Jonas J.B., Kabagambe E.K., Khalifa S.E., Kengne A.P., Khader Y.S., Khang Y.H., Kim D., Kimokoti R.W., Kinge J.M., Kokubo Y., Kosen S., Kwan G., Lai T., Leinsalu M., Li Y., Liang X., Liu S., Logroscino G., Lotufo P.A., Lu Y., Ma J., Mainoo N.K., Mensah G.A., Merriman T.R., Mokdad A.H., Moschandreas J., Naghavi M., Naheed A., Nand D., Narayan K.M., Nelson E.L., Neuhouser M.L., Nisar M.I., Ohkubo T., Oti S.O., Pedroza A., Prabhakaran D., Roy N., Sampson U., Seo H., Sepanlou S.G., Shibuya K., Shiri R., Shiue I., Singh G.M., Singh J.A., Skirbekk V., Stapelberg N.J., Sturua L., Sykes B.L., Tobias M., Tran B.X., Trasande L., Toyoshima H., van de Vijver S., Vasankari T.J., Veerman J.L., Velasquez-Melendez G., Vlassov V.V., Vollset S.E., Vos T., Wang C., Wang X., Weiderpass E., Werdecker A., Wright J.L., Yang Y.C., Yatsuya H., Yoon J., Yoon S.J., Zhao Y., Zhou M., Zhu S., Lopez A.D., Murray C.J., Gakidou E.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // Lancet. – 2014. – Vol. 384, № 9945. – P. 766–81.

27. *Богданова Т.М., Савинова Д.С., Давыдов И.С., Демин А.С., Косарева А.В.* Распространенность избыточной массы тела и ожирения в развитых странах в период с конца XX – начала XXI века, взаимосвязь ожирения и других неинфекционных заболеваний // Психосоматические и интегративные исследования. – 2018. – Т. 4, № 4. – С. 402.

28. *Jaacks L.M., Vandevijvere S., Pan A., McGowan C.J., Wallace C., Imamura F., Mozaffarian D., Swinburn B., Ezzati M.* The obesity transition: stages of the global epidemic // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2019. – Vol. 7, № 3. – P. 231–240.

29. *Narsinh K.H., Cui J., Papadatos D., Sirlin C.B., Santillan C.S.* Hepatocarcinogenesis and LI-RADS // Abdom Radiol (NY). – 2018. – Vol. 43, № 1. – P. 158–168.

30. *Kitao A., Zen Y., Matsui O., Gabata T., Nakanuma Y.* Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepatic arteriography – radiologic-pathologic correlation // Radiology. – 2009. – Vol. 252, № 2. – P. 605–14.

31. *Choi J.Y., Lee J.M., Sirlin C.B.* CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects // Radiology. – 2014. – Vol. 272, № 3. – P. 635–54.

32. *Choi J.Y., Lee J.M., Sirlin C.B.* CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features // Radiology. – 2014. – Vol. 273, № 1. – P. 30–50.

33. *Harris P.S., Hansen R.M., Gray M.E., Massoud O.I., McGuire B.M., Shoreibah M.G.* Hepatocellular carcinoma surveillance: An evidence-based approach // World J Gastroenterol. – 2019. – Vol. 25, № 13. – P. 1550–1559.

34. *Tang A., Bashir M.R., Corwin M.T., Cruite I., Dietrich C.F., Do R.K.G., Ehman E.C., Fowler K.J., Hussain H.K., Jha R.C., Karam A.R., Mamidipalli A., Marks R.M., Mitchell D.G., Morgan T.A., Ohliger M.A., Shah A., Vu K.N., Sirlin C.B.;* LI-RADS Evidence Working Group1. Evidence Supporting LI-RADS Major Features for CT- and MR Imaging-based Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review // Radiology. – 2018. – Vol. 286, № 1. – P. 29–48.

35. *Chernyak V., Fowler K.J., Kamaya A., Kielar A.Z., Elsayes K.M., Bashir M.R., Kono Y., Do R.K., Mitchell D.G., Singal A.G., Tang A., Sirlin C.B.* Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients // Radiology. – 2018. – Vol. 289, № 3. – P. 816–830.

36. *Kambadakone A.R., Fung A., Gupta R.T., Hope T.A., Fowler K.J., Lyshchik A., Ganesan K., Yaghmai V., Guimaraes A.R., Sahani D.V., Miller F.H.* LI-RADS technical requirements for CT, MRI, and contrast-enhanced ultrasound // Abdom Radiol (NY). – 2018. – Vol. 43, № 1. – P. 56–74.

37. *Sparchez Z., Mocan T.* Contemporary role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma // World J Hepatol. – 2018. – Vol. 10, № 7. – P. 452–461.

References

1. *Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov; 68(6): 394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12.

2. *Maucort-Boulch D., de Martel C., Franceschi S., Plummer M.* Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide. Int J Cancer. 2018 Jun 15; 142(12): 2471-2477. doi: 10.1002/ijc.31280. Epub 2018 Feb 9.

3. *Mak L.Y., Cruz-Ramón V., Chinchilla-López P., Torres H.A., LoConte N.K., Rice J.P., Foxhall L.E., Sturgis E.M., Merrill J.K., Bailey H.H., Méndez-Sánchez N., Yuen M.F., Hwang J.P.* Global Epidemiology, Prevention, and Management of Hepatocellular Carcinoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018 May 23; 38: 262-279. doi: 10.1200/EDBK_200939.

4. *Forner A., Reig M., Bruix J.* Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018 Mar 31; 391(10127): 1301-1314. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2. Epub 2018 Jan 5.

5. *Breder V.V., Kosyrev V.Y., Kudashkin N.E., Laktionov K.K.* Hepatocellular carcinoma as a social and medical problem in the Russian Federation. Meditsinsky sovet (Medical Council). 2016; 17(3): 104-109. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2016-10-10-16.

6. *Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V.* Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). 2018; Moscow: RIIS FIAN. 250 p. (In Russ)

7. *Balakhnin P.V., Shmelev A.S., Shachinov E.G.* The role of surgical technologies in the treatment of virus-associated tumors on the example of hepatocellular carcinoma. Prakticheskaja onkologija (Practical Oncology). 2018; 19(4): 348-377. (In Russ)

8. *Song P., Cai Y., Tang H., Li C., Huang J.* The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines from 2001 to 2017. Biosci Trends. 2017; 11(4): 389-398. doi: 10.5582/bst.2017.01202.

9. *Breder V.V., Balakhnin P.V., Virshke E.R., Kosyrev V.Iu., Lazarev S.A., Ledin E.V.* Practical guidelines for the treatment of hepatocellular cancer. Malignant tumors. 2017; 7(3-S2): 339-351. (In Russ)

10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018 Jul; 69(1): 182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019. Epub 2018 Apr 5.

11. *Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis M.M., Roberts L.R., Heimbach J.K.* Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018 Aug; 68(2): 723-750. doi: 10.1002/hep.29913.

12. *Omata M., Cheng A.L., Kokudo N., Kudo M., Lee J.M., Jia J., Tateishi R., Han K.H., Chawla Y.K., Shiina S., Jafri W., Payawal D.A., Ohki T., Ogasawara S., Chen P.J., Lesmana C.R.A., Lesmana L.A., Gani R.A., Obi S., Dokmeci A.K., Sarin S.K.* Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. Hepatol Int. 2017 Jul; 11(4): 317-370. doi: 10.1007/s12072-017-9799-9.

13. *Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T., Abera S., Ahmed M., Alam N., Alemayohu M.A., Allen C., Al-Raddadi R., Alvis-Guzman N., Amoako Y., Artaman A., Ayele T.A., Barac A., Bensenor I., Berhane A., Bhutta Z., Castillo-Rivas J., Chitheer A., Choi J.Y., Cowie B., Dandona L., Dandona R., Dey S., Dicker D., Phuc H., Ekwueme D.U., Zaki M.S., Fischer F., Fürst T., Hancock J., Hay S.I., Hotez P., Jee S.H., Kasaeian A., Khader Y., Khang Y.H., Kumar A., Kutz M., Larson H., Lopez A., Lunevicius R., Malekzadeh R., McAlinden C., Meier T., Mendoza W., Mokdad A.,*

Moradi-Lakeh M., Nagel G., Nguyen Q., Nguyen G., Ogbo F., Patton G., Pereira D.M., Pourmalek F., Qorbani M., Radfar A., Roshandel G., Salomon J.A., Sanabria J., Sartorius B., Satpathy M., Sawhney M., Sepanlou S., Shackelford K., Shore H., Sun J., Mengistu D.T., Topór-Mądry R., Tran B., Ukwaja, Vlassov V., Vollset S.E., Vos T., Wakayo T., Weiderpass E., Werdecker A., Yonemoto N., Younis M., Yu C., Zaidi Z., Zhu L., Murray C.J.L., Naghavi M., Fitzmaurice C. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. JAMA Oncol. 2017 Dec 1; 3(12): 1683-1691. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3055.

14. *Meringer H., Shibolet O., Deutsch L.* Hepatocellular carcinoma in the post-hepatitis C virus era: Should we change the paradigm? World J Gastroenterol. 2019 Aug 7; 25(29): 3929-3940. doi: 10.3748/wjg.v25.i29.3929.

15. *Ringelhan M., McKeating J.A., Protzer U.* Viral hepatitis and liver cancer. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2017 Oct 19; 372(1732): pii: 20160274. doi: 10.1098/rstb.2016.0274.

16. *Matsushita H., Takaki A.* Alcohol and hepatocellular carcinoma. BMJ Open Gastroenterol. 2019 Apr 3; 6(1): e000260. doi: 10.1136/bmjgast-2018-000260. eCollection 2019.

17. *Rochlani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi S., Mehta J.L.* Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2017 Aug; 11(8): 215-225. doi: 10.1177/1753944717711379. Epub 2017 Jun 22.

18. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018 Nov 10; 392(10159): 1923-1994. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6.

19. *Tchernof A., Després J.P.* Pathophysiology of human visceral obesity: an update. Physiol Rev. 2013 Jan; 93(1): 359-404. doi: 10.1152/physrev.00033.2011.

20. *Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016 Jul; 64(1): 73-84. doi: 10.1002/hep.28431.

21. *Perumpail B.J., Khan M.A., Yoo E.R., Cholankeril G., Kim D., Ahmed A.* Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2017 Dec 21; 23(47): 8263-8276. doi: 10.3748/wjg.v23.i47.8263.

22. *Lim J.S., Mietus-Snyder M., Valente A., Schwarz J.M., Lustig R.H.* The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010 May; 7(5): 251-64. doi: 10.1038/nrgastro.2010.41.

23. *Jensen T., Abdelmalek M.F., Sullivan S., Nadeau K.J., Green M., Roncal C., Nakagawa T., Kuwabara M., Sato Y., Kang D.H., Tolan D.R., Sanchez-Lozada L.G., Rosen H.R., Lanaspa M.A., Diehl A.M., Johnson R.J.* Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2018 May; 68(5): 1063-1075. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.019.

24. WHO official website. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/149782/9789241549028_eng.pdf;jsessionid=FAF77724AF3468D7BB5D1339506BDD00?sequence=1. Accessed at: 14.09.2019.

25. *Finucane M.M., Stevens G.A., Cowan M.J., Danaei G., Lin J.K., Paciorek C.J., Singh G.M., Gutierrez H.R., Lu Y., Bahalim A.N., Farzadfar F., Riley L.M., Ezzati M.;* Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9,1 million participants. Lancet. 2011 Feb 12; 377(9765): 557-67. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62037-5.

26. *Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C., Mullany E.C., Biryukov S., Abbafati C., Abera S.F., Abraham J.P., Abu-Rmeileh N.M., Achoki T., Al Buhairan F.S., Alemu Z.A., Alfonso R., Ali M.K., Ali R., Guzman N.A., Ammar W., Anwari P., Banerjee A., Barquera S., Basu S., Bennett D.A., Bhutta Z., Blore J., Cabral N., Nonato I.C., Chang J.C., Chowdhury R., Courville K.J., Criqui M.H., Cundiff D.K., Dabhadkar K.C., Dandona L., Davis A., Dayama A., Dharmaratne S.D., Ding E.L., Durrani A.M., Esteghamati A., Farzadfar F., Fay D.F., Feigin V.L., Flaxman A., Forouzanfar M.H., Goto A., Green M.A., Gupta R., Hafezi-Nejad N., Hankey G.J., Harewood H.C., Havmoeller R., Hay S., Hernandez L., Husseini A., Idrisov B.T., Ikeda N., Islami F., Jahangir E., Jassal S.K., Jee S.H., Jeffreys M., Jonas J.B., Kabagambe E.K., Khalifa S.E., Kengne A.P., Khader Y.S., Khang Y.H., Kim D., Kimokoti R.W., Kinge J.M., Kokubo Y., Kosen S., Kwan G., Lai T., Leinsalu M., Li Y., Liang X., Liu S., Logroscino G., Lotufo P.A., Lu Y., Ma J., Mainoo N.K., Mensah G.A., Merriman T.R., Mokdad A.H., Moschandreas J., Naghavi M., Naheed A., Nand D., Narayan K.M., Nelson E.L., Neuhouser M.L., Nisar M.I., Ohkubo T., Oti S.O., Pedroza A., Prabhakaran D., Roy N., Sampson U., Seo H., Sepanlou S.G., Shibuya K., Shiri R., Shiue I., Singh G.M., Singh J.A., Skirbekk V., Stapelberg N.J., Sturua L., Sykes B.L., Tobias M., Tran B.X., Trasande L., Toyoshima H., van de Vijver S., Vasankari T.J., Veerman J.L., Velasquez-Melendez G., Vlassov V.V., Vollset S.E., Vos T., Wang C., Wang X., Weiderpass E., Werdecker A., Wright J.L., Yang Y.C., Yatsuya H., Yoon J., Yoon S.J., Zhao Y., Zhou M., Zhu S., Lopez A.D., Murray C.J., Gakidou E.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014 Aug 30; 384(9945): 766-81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.

27. *Bogdanova T.M., Savinova D.S., Davydov I.S., Demin A.S., Kosareva A.V.* Distribution of overweight and morbidity rate of obesity in developed countries at the end of XX – beginning of XXI century. Correlation of obesity with and other non-infectious diseases. Psychosomatic and Integrative Research. 2018; 4(4): 402. (In Russ)

28. *Jaacks L.M., Vandevijvere S., Pan A., McGowan C.J., Wallace C., Imamura F., Mozaffarian D., Swinburn B., Ezzati M.* The obesity transition: stages of the global epidemic. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Mar; 7(3): 231-240. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30026-9.

29. *Narsinh K.H., Cui J., Papadatos D., Sirlin C.B., Santillan C.S.* Hepatocarcinogenesis and LI-RADS. Abdom Radiol (NY). 2018 Jan; 43(1): 158-168. doi: 10.1007/s00261-017-1409-8.

30. *Kitao A., Zen Y., Matsui O., Gabata T., Nakanuma Y.* Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepatic arteriography – radiologic-pathologic correlation. Radiology. 2009 Aug; 252(2): 605-14. doi: 10.1148/radiol.2522081414.

31. *Choi J.Y., Lee J.M., Sirlin C.B.* CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. Radiology. 2014 Sep; 272(3): 635-54. doi: 10.1148/radiol.14132361.

32. *Choi J.Y., Lee J.M., Sirlin C.B.* CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features. Radiology. 2014 Oct; 273(1): 30-50. doi: 10.1148/radiol.14132362.

33. *Harris P.S., Hansen R.M., Gray M.E., Massoud O.I., McGuire B.M., Shoreibah M.G.* Hepatocellular carcinoma surveillance: An evidence-based approach. World J Gastroenterol. 2019 Apr 7; 25(13): 1550-1559. doi: 10.3748/wjg.v25.i13.1550.

34. *Tang A., Bashir M.R., Corwin M.T., Cruite I., Dietrich C.F., Do R.K.G., Ehman E.C., Fowler K.J., Hussain H.K., Jha R.C., Karam A.R., Mamidipalli A., Marks R.M., Mitchell D.G., Morgan T.A., Ohliger M.A., Shah A., Vu K.N., Sirlin C.B.;* LI-RADS Evidence Working Group1. Evidence Supporting LI-RADS Major Features for CT- and MR Imaging-based Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. Radiology. 2018 Jan; 286(1): 29-48. doi: 10.1148/radiol.2017170554.

35. *Chernyak V., Fowler K.J., Kamaya A., Kielar A.Z., Elsayes K.M., Bashir M.R., Kono Y., Do R.K., Mitchell D.G., Singal A.G., Tang A., Sirlin C.B.* Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. Radiology. 2018 Dec; 289(3): 816-830. doi: 10.1148/radiol.2018181494.

36. *Kambadakone A.R., Fung A., Gupta R.T., Hope T.A., Fowler K.J., Lyshchik A., Ganesan K., Yaghmai V., Guimaraes A.R., Sahani D.V., Miller F.H.* LI-RADS technical requirements for CT, MRI, and contrast-enhanced ultrasound. Abdom Radiol (NY). 2018 Jan; 43(1): 56-74. doi: 10.1007/s00261-017-1325-y.

37. *Sparchez Z., Mocan T.* Contemporary role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. World J Hepatol. 2018 Jul 27; 10(7): 452-461. doi: 10.4254/wjh.v10.i7.452.

© Б.И. Долгушин, В.Ю. Косырев, 2019
УДК 616.36-006.6:615.849.1
ББК 55.694.135-56
DOI: 10.31917/2003203

РОЛЬ МЕТОДОВ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ РАДИОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

[1] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ (Москва, Россия)

[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Б.И. Долгушин[1], В.Ю. Косырев[1,2]

THE ROLE OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY IN THE TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Б.И. Долгушин[1]
Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
директор НИИ клинической и экспериментальной радиологии
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ.
115478, Москва, Каширское шоссе, 23.

В.Ю. Косырев[1,2]
Доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник,
лаборатория интервенционной радиологии,
НИИ клинической и экспериментальной радиологии,
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ,
115478, Москва, Каширское шоссе, 23.
E-mail: vkosirev@mail.ru.

B.I. Dolgushin[1]
Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medicine, Professor,
Director of Research Institute of Clinical and Experimental Radiology,
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
115478, Moscow, Kashirskoe shosse, 23.

V.Y. Kosyrev[1,2]
Doctor of Medicine,
Leading Researcher,
Laboratory of Interventional Radiology,
Research Institute of Clinical and Experimental Radiology,
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
115478, Moscow, Kashirskoe shosse, 23.
E-mail: vkosirev@mail.ru.

В лекции освещена все возрастающая роль различных методов интервенционной радиологии в лечении очень раннего (BCLC 0), раннего (BCLC A) и промежуточного (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака на фоне цирроза. Будут рассмотрены возможности использования различных технологий локальной терапии в виде чрескожной химической абляции и чрескожной энергетической абляции в лечении гепатоцеллюлярного рака BCLC 0 и BCLC A. Отдельно будут освещены современные технологии трансартериальной химиоэмболизации, широко используемые для терапии гепатоцеллюлярного рака стадии BCLC B. Особое внимание будет уделено применению чрескожной абляции и трансартериальной химиоэмболизации в комбинированном лечении различных (BCLC 0 – BCLC C) стадий заболевания.

Ключевые слова: *гепатоцеллюлярный рак, трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), радиочастотная аблация/ абляция (РЧА).*

The lecture highlights the growing role of various methods of interventional radiology in the treatment of very early (BCLC 0), early (BCLC A) and intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma against cirrhosis. The possibilities of using various technologies of local therapy in the form of percutaneous chemical ablation and percutaneous energy ablation in the treatment of hepatocellular cancer BCLC 0 and BCLC A. Separately, will highlight the latest technologies transarterial chemoembolization, is widely used for the treatment of hepatocellular carcinoma BCLC stage B. Particular attention will be paid to the use of percutaneous ablation and transarterial chemoembolization in the combined treatment of various (BCLC 0 – BCLC C) stages of the disease.

Keywords: *hepatocellular carcinoma, transarterial chemoembolization (TACE), radiofrequency ablation/ ablation (RFA).*

Лечение ГЦР сегодня остается одной из важных проблем онкологии, так как методы, приводящие к наилучшим результатам (ортотопическая трансплантация печени – ОТТП, резекция) применимы не более чем у 1/3 больных ГЦР. При этом в разряд «не операбельных», в ряде случаев попадают пациенты с малыми солитарными и единичными опухолями. С другой стороны, существует категория больных с локальным массивным опухолевым поражением (в пределах органа) и сохранными функциональными ресурсами печени. Клинические ситуации типичные, и при существующем сегодня разнообразии классификаций ГЦР и алгоритмов (не менее 10), казалось бы, вопрос лечения должен быть очевиден. Однако, в реальной практике, дело обстоит иначе, так как прогноз больных ГЦР определяется не только объемом опухолевого поражения, но, помимо функции печени, еще рядом факторов, таких как природа воспалительных изменений печени и этиологией цирроза [1], морфологическими особенностями самой опухоли, некоторыми молекулярно-генетическими признаками [2, 3]. Учитывая множественность прогностических факторов и гетерогенность больных, даже на ранних стадиях, современная стратегия лечения больных ГЦК, определяется сегодня исключительно путем мультидисциплинарного обсуждения вопроса, причем, ведущая роль в этом сообществе специалистов, по мнению некоторых экспертов, отводится именно интервенционным радиологам [4]. И это вполне оправдано, так как интервенционный радиолог сегодня участвует в судьбе больных ГЦР практически на всех этапах развития заболевания: от самых ранних стадий опухолевого процесса до распространенных форм.

Направленность этого участия можно разделить на три основные группы: 1-я – применение ИР технологий с целью расширения хирургических возможностей (уменьшения опухолевого объема (понижения стадии) либо инициируя гипертрофию интактной доли печени, либо применяя эти методики в комбинации с резекцией). Группа 2-я – это ИР вмешательства (пункционные и внутрисосудистые, их комбинация), применяемые в качестве специального противоопухолевого лечения, включая клинические случаи их использования в качестве т.н. «бридж терапии» для больных, находящихся в листе ожидания трансплантации печени. И 3-я группа – это различные ИР вмешательства, направленные на купирование осложнений хирургического лечения либо трансплантации, и улучшение качества жизни пациентов.

Применение ИР-вмешательств на различных этапах лечения больных ГЦР:

1. Локальный контроль опухолевого роста для пациентов, ожидающих трансплантацию («бридж терапия»).
2. Уменьшение опухолевого объема для увеличения операбельности (понижение стадии).
3. Гипертрофия интактной доли печени для увеличения операбельности.
4. Увеличение выживаемости путем применения ИР технологий специального противоопухолевого лечения у неоперабельных больных.
5. Лечение специфических осложнений после резекции или трансплантации печени.
6. Купирование симптомов гиперспленизма.
7. Чрескожное дренирование желчных протоков в случае желчной гипертензии опухолевого генеза.

Разумеется, наиболее важное значение имеют методики, используемые в качестве специального противоопухолевого лечения, так как подавляющее большинство пациентов ГЦР не подлежат ни трансплантации, ни резекции печени и еще недавно рассматривались как инкурабельные. Более того, хорошо известно, что даже после трансплантации печени в рамках миланских критериев, у 5–6% больных выявляются рецидивы заболевания в течение 5 лет, а после резекции печени этот показатель увеличивается многократно: до 60–70% и более. Повторные операции можно выполнить менее, чем 1/3 больных, что связано с выраженным спаечным процессом в брюшной полости и истощением функциональных ресурсов печени. Очевидно, что применение малоинвазивных и эффективных методов лечения становиться крайне востребованным. И становится понятной возрастающая роль ИР методик, эффективность которых, в ряде случаев, сопоставима с таковой после хирургического лечения [5].

Современные крупные клиники, как правило, располагают сегодня всем необходимым арсеналом методик для лечения больных ГЦР, включая интервенционные радиологические. Поэтому техническая сторона часто не вызывает больших трудностей. Но некоторые стратегические вопросы в лечении ГЦР, особенно на промежуточной стадии BCLC, остаются до сих пор открытыми и не имеют однозначного решения, тем самым подчеркивая необходимость мультидисциплинарного подхода.

Удобным инструментом для стратификации пациентов, подлежащих лечению с применением ИР технологий, у больных ГЦР на фоне цирроза печени сегодня остается классификация BCLC [6], которая в целом, достаточно эффективно определяет методики, оптимальные для применения в зависимости от стадии процесса и функциональных изменений печени (рис. 1).

Данная система была валидизирована для российской популяции больных в 2016 году коллективом исследователей, во главе с проф. Бредером В.В. [8].

Основной «потребитель» ИР технологий при ГЦР – неоперабельные больные, которые, в зависимости от опухолевой распространенности и соматического статуса, могут рассматриваться в качестве кандидатов для проведения локальной аблации (путем чрескожной радиочастотной – РЧА, микроволновой – МВА либо криодеструкции), трансартериальной химио- либо радиоэмболизации – ТАХЭ либо ТАРЭ соответственно.

Многочисленные исследования показали, что общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость при солитарных опухолях ГЦР до 5 см в группах больных после резекции печени несколько выше, чем в группе после РЧА (51,9% против 41,3%, и 23,8% против 18,4%). Однако при солитарных опухолях менее 3 см эти результаты практически идентичны [9]. Для большей эффективности лечения при опухолях ГЦР от 3 до 5 см сегодня рекомендуется проводить РЧА с предварительной ТАХЭ. Показатель общей 5-летней выживаемости больных, перенесших такое лечение, более чем в три раза превосходит таковой после только РЧА (49,3% против 15,4%) [10]. Аналогичным образом улучшаются общая и безрецидивная 4-летняя выживаемость у больных с солитарными опухолями ГЦР до 7 см (61,8% против 45,0%, и 54,8% против 38,9% при РЧА и РЧА+ТАХЭ) [11].

В целом, спектр показаний к чрескожной РЧА при ГЦР сегодня включает три основных вектора применения: в качестве первой линии лечения у неоперабельных больных с солитарными и единичными малыми опухолевыми узлами; деструкция рецидивных опухолевых узлов при прогрессировании после хирургического лечения (либо после трансплантации); в качестве терапии ожидания (bridge-therapy) у больных, которым планируется трансплантация печени. Наибольшая полемика наблюдается именно в отношении первой группы (первичные больные с минимальными проявлениями болезни).

Тот факт, что практически все авторы демонстрируют высокую эффективность РЧА при малых узлах ГЦР (менее 3 см), побудил исследователей к дальнейшему изучению возможности применения РЧА в качестве первой линии лечения раннего ГЦР. Yang W. с соавт. (2016 год) приводит результаты 13-летней работы по применению РЧА у 316 больных ГЦР. Деструкции подверглись 404 опухолевых узла диаметром от 1 до 5 см (средний – 3,2 см). 5- и 10-летняя общая выживаемость этих больных оказалась 42,7% и 19,5%, соответственно. Однако, данное ретроспективное не рандомизированное исследование, подтверждая факт высокой эффективности РЧА, не обладает достаточным уровнем доказательности [12].

Большинство авторов говорят о достоверном различии в пользу резекции печени при сравнении с РЧА уровней общей и безрецидивной выживаемо-

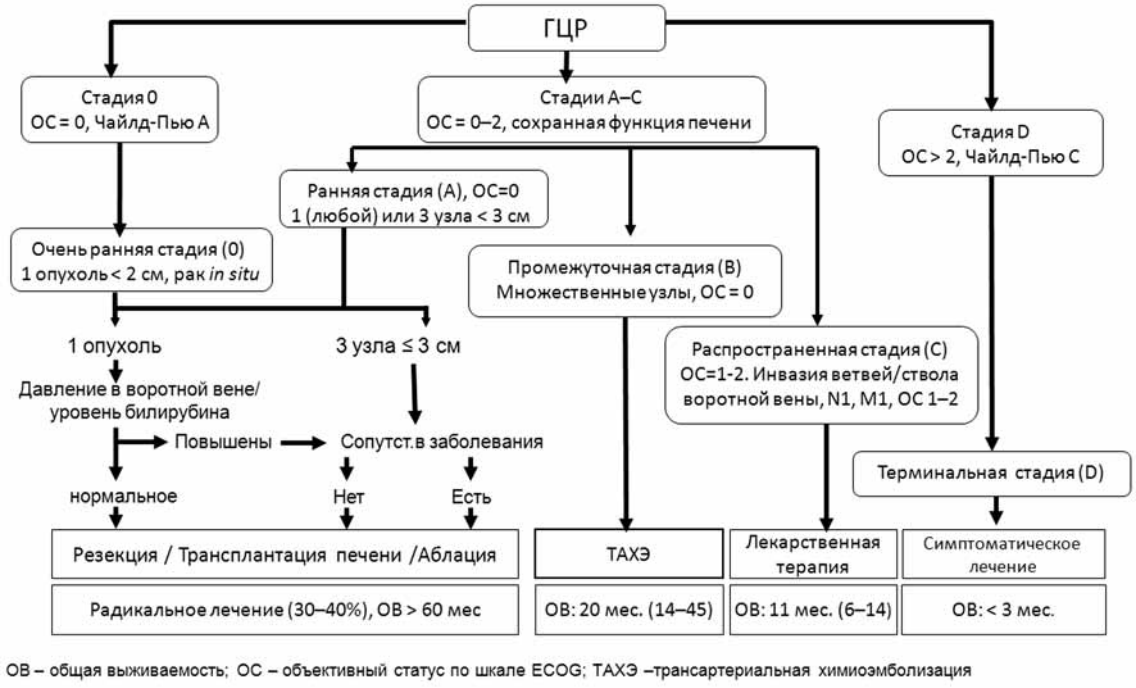


Рис. 1. *Классификация BCLC* ***[7]***

сти, особенно при размере опухолевого узла более 3 см [13]. Весьма показательны результаты анализа трех рандомизированных контролируемых и двадцати ретроспективных исследований, проведенных Feng Q. с соавт. в 2015 году. Всего в мета-анализ вошло 15 482 пациентов ранним ГЦР. Авторы выявили достоверно более высокие показатели общей 5-летней и безрецидивной выживаемости в группах больных после резекции печени [14]. Эти данные согласуются и с ранее проведенными анализами результатов рандомизированных и не рандомизированных клинических исследований [15, 16]. Приводимые в литературе данные свидетельствуют о приблизительно сопоставимых в большинстве случаев уровнях общей выживаемости при малых опухолях ГЦР после РЧА либо ЧИЭ, с некоторым преимуществом РЧА, особенно при размерах опухолей более 3 см [17, 18].

Интересны данные Chen S. с соавт., которые в 2017 году опубликовали результаты ретроспективного анализа эффективности комбинации РЧА+ЧИЭ в сравнении с резекцией печени у больных с рецидивными опухолями ГЦР (менее 5 см в диаметре) после хирургического лечения. Из 105 больных (возрасте более 70 лет), в 57 случаях выполнили РЧА+ЧИЭ, а остальным (48 больных) – повторную резекцию печени. Достоверного различия в уровнях общей и безрецидивной выживаемости в двух группах выявлено не было. Вместе с тем, частота осложнений и длительность пребывания в стационаре больных, получивших малоинвазивное лечение (РЧА+ЧИЭ) были существенно ниже [19].

Возможность применения РЧА и других технологий локорегионального воздействия больным, находящимся в листе ожидания трансплантации печени сегодня является важной опцией междисциплинарного подхода к лечению больных ГЦР. Однако и в этом, казалось бы, очевидном вопросе, не обходится без альтернативных точек зрения. Скептические данные о целесообразности проведения любого локорегионального лечения при ГЦР перед трансплантацией представили Porrett P.M. с соавт. еще в 2006 году. Их выводы основаны на опыте 76 ортотопических трансплантаций печени по поводу ГЦР. 23 больным до операции проводилось локорегиональное лечения, включая РЧА, выполненную 14 пациентам (16 опухолевых узлов, диаметром 3,1±1,4 см). При исследовании экспланта полный некроз и отсутствие опухолевых клеток (4-я степень индуцированного патоморфоза по Лушникову Е.Ф) были выявлены лишь в 2 из 16 узлов [20].

Но за более чем 10-летний период накопления клинического опыта применения локорегионарных методик результаты лечения существенно улучшились и сегодня РЧА включена во все национальные руководства (NCCN, EASL, EORTC, AASLD и др.) по лечению ГЦР с рекомендациями, в том числе, проведения терапии ожидания трансплантации [21–23].

Наряду с РЧА сегодня, примерно с аналогичным эффектом, используют МВА. Показания к применению обеих методик едины. Результаты как РЧА/ МВА так и комбинаций ТАХЭ+РЧА и ТАХЭ+МВА у больных ГЦР практически не отличаются [24].

При более крупных узлах, а также многоузловых поражениях печени (BCLC-B) сегодня выполняется ТАХЭ либо ТАРЭ (трансартериальная радиоэмболизация). Интересно, что метод ТАРЭ (с Y90) не включен в качестве лечебной опции ни в одну из версий BCLC. Даже в модифицированном варианте (mBCLC) 2018 года отсутствует рекомендация применения этого метода в какой либо ситуации [25]. Аналогичным образом, подобная рекомендация отсутствует и в классификации HKLC. А в руководстве NCCN 2019 года [26] лишь делается уточнение, что применение ТАРЭ несет риск развития лучевых повреждений печени при уровне билирубина, превышающем 2 мг/дл, что обосновывается данными, приводимыми в работе Salem R. (2010 год) [27].

Применение ТАРЭ при ГЦР сегодня уже не является экзотическим методом, хотя его использование достаточно ограничено по ряду причин: более дорогая технология, более сложная (по сравнению с ТАХЭ) логистика, возможность применения не более чем у 72–77% (по фракции легочного шунта) и т. д. Но главное – отсутствие, при всех, перечисленных выше особенностях метода, существенного выигрыша в эффективности по сравнению с ТАХЭ (разумеется, за исключением возможности проводить лечение при портальном тромбозе) [28]. Именно по этим причинам метод не рассматривается в руководстве ESMO, в качестве терапии 1-й линии, но рекомендуется в некоторых клинических ситуациях, например, как лечебная опция при малых узлах ГЦР у больных, ожидающих ОТТП, а также у больных промежуточной стадии BCLC в случае противопоказаний к ТАХЭ [29].

Безотносительно к методике ТАРЭ, последние несколько лет, в научной прессе, стала появляться критика BCLC, как излишне консервативной классификации. Чаще эти обсуждения ведут трансплантологии, ссылаясь на результаты полученные Toso C. с соавт. в 2008 году. Автор показал, что большее предиктивное значение при трансплантации печени имеют не размеры и количество опухолей ГЦР (основные характеристики миланских и калифорнийских критериев), а «общий опухолевый объем» (TTV – Total Tumor Volume) [30]. На основе изысканий, в 2010 году группа исследователей из Канады предложила новый алгоритм-классификацию ГЦР (по сути – это модификация BCLC), получившую название Alberta Hepatocellular Carcinoma Algorithm. Особенностью данной классификации, по сравнению с другими, является то, что помимо расширения показаний к ОТТП, система Alberta выделяет группу больных, которым показано ТАРЭ. Это пациенты стадии BCLC-B, которым противопоказана ТАХЭ по причине тромбоза ворот-

ной вены. В этом случае рекомендуется выполнять ТАРЭ с Yttrium-90.

Артериальная химиоэмболизация – еще одна важная лечебная опция в противоопухолевом арсенале интервенционного радиолога. ТАХЭ выполняется неоперабельным больным с ГЦР, при отсутствии внеорганного распространения и сохраненной функции печени. Противопоказаниями к этому лечению являются декомпенсированный цирроз (Child-Pugh C), активное желудочно-кишечное кровотечение, энцефалопатия, не купируемый асцит, блок ствола портальной вены, внепеченочные метастазы, портальный шунт, выраженное нарушение свертывающей системы крови, почечная недостаточность, терминальная стадия болезни (Okuda III).

В зависимости от типа эмболизирующего агента применяются следующие виды артериальной химиоэмболизации у больных ГЦР:

– масляная (доксорубицин +/- митомицинС +/- др. + липиодол);

– комбинированная (раствор цитостатика +/- липиодол +/- микросферы ПВА, др.);

– эмболизация с микросферами, элиминирующими цитостатик (DEB).

Кроме того, процесс ТАХЭ регулируется объемом вводимого агента и уровнем введения (степенью селективности). Это определяет кратность введения (однократная/двукратная плановая эмболизация одной зоны) либо этапность (подолевая эмболизация). Выбор эмболизирующего агента для ТАХЭ зависит от объёма поражения печени (количества и размеров опухолевых узлов). Вид артериальной химиоэмболизации (масляная – раствор цитостатика + липиодол; комбинированная – раствор цитостатика + липиодол + микросферы из поливинилацетата, др.; эмболизация микросферами, элиминирующими цитостатик (DEB – drug-eluting beads)) зависит от клинической ситуации, технических условий и плана лечения. Наиболее часто используемые цитостатики – доксорубицин или эпирубицин, цисплатин.

Оценка эффективности ТАХЭ проводится по данным КТ/МРТ с внутривенным контрастным усилением по критериям mRECIST.

Выбор метода ТАХЭ при ГЦР согласно рекомендациям RUSSCO 2018 года [31].

Масляная ТАХЭ применяется при многоузловом моно- либо билобарном поражении объемом не более 70% паренхимы печени;

• при многоузловом билобарном поражении ТАХЭ выполняется в два этапа (раздельная подолевая ТАХЭ с интервалом 4 недели, далее интервал 6–8 недель до следующей ТАХЭ);

• интервалы между курсами одномоментной ТАХЭ – 6–8 недель;

• кратность введения – не менее 3-х курсов (при сохранной функции печени и отсутствии внепеченочных проявлений заболевания).

ТАХЭ микросферами DEB (drug-elutingbeads) выполняется при моно- либо мультинодулярном, монолобарном поражении объемом не более 50% паренхимы печени.

– при сохранении васкуляризации в опухоли после сеанса ТАХЭ (частичный некроз) – выполняется повторная ТАХЭ (по той же схеме) с оценкой эффективности через 4 недели.

Комбинированная этапная ТАХЭ

вариант А:

1 этап – DEB (суперселективная ТАХЭ зоны доминантного поражения) + 2 этап – масляная (селективная ХЭ зоны, не подвергшейся воздействию на 1-м этапе);

вариант Б: при моно- либо мультинодулярном, монолобарном поражении объемом не более 50% паренхимы печени.

1 этап – DEB (суперселективная ТАХЭ зоны доминантного поражения) + 2 этап – DEB (селективная ТАХЭ зоны, не подвергшейся воздействию на первом этапе).

Последующая тактика определяется эффективностью (mRECIST) первой ТАХЭ по данным КТ и/или МРТ с контрастированием через 4 нед.:

• при отсутствии контрастирования (тотальный некроз) в зоне воздействия ТАХЭ повторная ТАХЭ не нужна; далее КТ и/или МРТ с контрастированием через каждые 6–8 нед.

• при сохранении васкуляризации в опухоли (частичный некроз) в зоне воздействия повторно выполняется ТАХЭ с контролем по данным КТ и/или МРТ с контрастированием через 4 нед.

Прогностически более благоприятной группой больных, которым показано ТАХЭ являются пациенты с узловой формой поражения без цирроза печени, либо с циррозом Child-Pugh A, без инвазии в сосуды. При тромбозе ствола воротной вены ТАХЭ не показана.

Отсутствие эффекта ТАХЭ после 2 последовательно выполненных сеансов (нет зоны некроза в эмболизированных узлах, появление новых узлов в зоне воздействия) является показанием к смене лечения и, как правило, к началу системной противоопухолевой терапии.

Повторная ТАХЭ при изолированном внутрипеченочном поражении оправдана при длительности эффекта ранее выполненной ТАХЭ более 6 месяцев.

В соответствии с рекомендациями европейской (EASL) и американской (AASLD) ассоциаций по лечению рака печени, c-TACE рекомендуется в качестве первой линии терапии для больных BCLC стадии B, которые не являются кандидатами для резекции, трансплантации или аблации [32, 33].

ТАХЭ может выполняться через определенные промежутки времени или «по требованию», при подтверждении отрицательной динамики опухолевого процесса. Окончательно не установлено, сколько раз

можно повторять ТАХЭ. Однако если после 2 курсов ТАХЭ не получено, по меньшей мере, частичного ответа (по mRECIST), то стратегия лечения должна быть изменена [34, 35]. В таких случаях целесообразно проведение системной химиотерапии [36].

До сих пор, в литературе не представлены исследования, в которых были бы определены максимальные размеры опухоли, при которых возможно достигнуть полного некроза после выполнения ТАХЭ. Только в двух рандомизированных исследованиях было показано увеличение выживаемости больных с ГЦР после проведения ТАХЭ при средних размерах опухолевых узлов 5–7 см [37, 38].

Тотальный некроз опухоли после ТАХЭ наблюдается редко, а частота развития местных рецидивов в течение одного года достигает 60% [39]. У большинства пациентов стадии BCLC B имеет место мультифокальное поражение. В этих случаях им показано проведение ТАХЭ как первой линии лечения. Лучшими кандидатами являются пациенты с несколькими узлами (не более 5), имеющими небольшой размер (до 5 см) [40].

По результатам многоцентрового европейского исследования, DEB-ТАХЭ является более эффективным локорегионарным методом лечения по сравнению с с-ТАХЭ у пациентов Child-Pugh B, при наличии билобарного поражения или рецидива ГЦР. Однако различия в выживаемости пациентов, которым выполнялись вышеуказанные эндоваскулярные методики, не были продемонстрированы [41–43].

Резюме

Таким образом, интервенционные радиологические технологии, применяемые у больных ГЦР, сегодня являются важным элементом в комбинированной терапии этого заболевания и стандартом лечения для некоторых категорий пациентов. Учитывая широкий спектр противоопухолевых опций при ГЦР (включая возможности применения ИР), оптимальным путем определения лечебной тактики становиться персонализированный подход. Стратегия лечения больных ГЦР определяется на мультидисциплинарном совете, в состав которого обязательно входит интервенционный радиолог.

Список литературы

1. *Sharma S.A., Kowgier M., Bettina E. et al.* Toronto HCC risk index: A validated scoring system to predict 10-year risk of HCC in patients with cirrhosis // Jordan Journal of Hepatology. – 2018. – Vol. 68. – P. 92–99.

2. *Nault J.C., DeReyniès A., Villanueva A. et al.* A hepatocellular carcinoma 5-gene score associated with survival of patients after liver resection // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 145. – P. 176–87.

3. *Лазаревич Н.Л., Кривцова О.М., Сковородникова П.А.* Молекулярно-генетические особенности клинического прогноза ГЦР // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. – С. 40–45.

4. *Siddique O., Yoo E.R., Perumpail R.B. et al.* The importance of hepatocellular carcinoma // Journal of Multidisciplinary Healthcare. – 2017. – Vol. 10. – P. 95–100.

5. *Cormier J.N., Thomas K.T., Chari R.S. et al.* Management of hepatocellular carcinoma // J. of Gastrointestinal Surgery. – 2006. – Vol. 10. – № 5. – P. 761–780.

6. *Llovet J.M., Fuster J., Bruix J.* The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma // Liver transplantation. – 2004. – Vol. 10 (2 suppl. 1). – P. 115–120.

7. *Forner A., Reig M., Bruix J.* Hepatocellular Carcinoma // The Lancet. – 2018. – Vol. 391. – P. 1301–1314.

8. *Бредер В.В., Патютко Ю.И., Перегудова М.В., Косырев В.Ю. с соавт.* Сравнительный анализ современных систем стадирования гепатоцеллюлярного рака – TNM/ AJCC, CUPI, CLIP и BCLC в российской онкологической практике. Опыт Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 2. – С. 28–36.

9. *Zhou et al.* Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma // BMC Gastroenterology. – 2010. – Vol. 10. – P. 78.

10. *Jia-Yan Ni.* Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma // World J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19. – № 24. – P. 3872–388.

11. *Peng Z.W., Zhang Y.J., Chen M.S. et al.* Radiofrequency Ablation With or Without Transcatheter Arterial Chemoembolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Randomized Trial // Journal of clinical oncology. – 2013. – Vol. 31. – № 4.

12. *Yang W., Yan K., Goldberg S.N. et al.* Ten-year survival of hepatocellular carcinoma patients undergoing radiofrequency ablation as a first-line treatment // World J Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22. – № 10. – P. 2993–3005.

13. *Zhou Y., Zhao Y., Li B. et al.* Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma // BMC Gastroenterology. – 2010. – Vol. 10. – P. 78.

14. *Feng Q., Chi Y., Liu Y., Zhang L., Liu Q.* Efficacy and safety of percutaneous radiofrequency ablation versus surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 23 studies // J Cancer Res Clin Oncol. – 2015. – Vol. 141. – № 1. – P. 1–9.

15. *Wang Y., Luo Q., Li Y. et al.* Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinomas: a meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled trials // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – № 1. – e84484.

16. *Qi X., Tang Y., An D. et al.* Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials // J Clin Gastroenterol. – 2014. – Vol. 48. – № 5. – P. 450–457.

17. *Lan T., Chang L., Rahmathullah M.N., Wu L., Yuan Y.F.* Comparative Efficacy of Interventional Therapies for Early-stage Hepatocellular Carcinoma: A PRISMA-compliant Systematic Review and Network Meta-analysis // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95. – № 15. – e3185.

18. *Yang B., Zan R.Y., Wang S.Y. et al.* Radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials // World J Surg Oncol. – 2015. – Vol. 13. – P. 96.

19. *Chen S., Peng Z., Xiao H. et al.* Combined radiofrequency ablation and ethanol injection versus repeat hepatectomy for elderly patients with recurrent hepatocellular carcinoma after initial hepatic surgery // Int J Hyperthermia. – 2017. – P. 1–9.

20. *Porrett P.M., Peterman H., Rosen M. et al.* Lack of Benefit of PreTransplant Locoregional Hepatic Therapy for Hepatocellular Cancer in the Current MELD Era // Liver Transplantation. – 2006. – Vol. 12. – № 4. – P. 665–673.

21. NCCN (National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology). – [Электронный ресурс] – URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

22. *Llovet J.M., Ducreux M., Lencioni R. et al.* EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma // Journal of Hepatology. – 2012. – Vol. 56. – P. 908–943.

23. *Heimbach J.K., Kulik L.M., Finn R.S., Sirlin C.B., Abecassis M.M., Roberts L.R., Zhu A.X., Murad M.H., Marrero J.A.* AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma // Hepatology. – 2018. – Vol. 67. – № 1. – P. 358–380.

24. *Ginsburg M., Zivin S.P., Wroblewski K. et al.* Comparison of Combination Therapies in the Management of Hepatocellular Carcinoma: Transarterial Chemoembolization with Radiofrequency Ablation versus Microwave Ablation // Radiology Journal of Vascular and Interventional. – 2015. – Vol. 26. – № 3r. – P. 330–341.

25. *Galle P.R., Forner A., Llovet J.M. et al.* (European Association for the Study of the Liver). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma // Journal of Hepatology. – 2018. – Vol. 69. – P. 182–236.

26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // Hepatobiliary Cancers. Version 3. 2019-August 1, 2019. – [Электронный ресурс] – URL: https://www.nccn.org.

27. *Salem R., Lewandowski R.J., Mulcahy M.F. et al.* Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138. – P. 52–64.

28. *Salem R., Gordon A.C., Mouli S. et al.* Y90 radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 151. – P. 115–1163.e2.

29. *Vogel A., Cervantes A., Chau I. et al.* Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. – 2018. – Vol. 29 (Suppl 4). – iv238–iv255 Section.

30. *Toso C., Trotter J., Wei A. et al.* Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma // LiverTranspl. – 2008. – Vol. 14. – P. 1107–15.

31. *Бредер В.В., Ледин Е.В., Косырев В.Ю.* Злокачественные опухоли. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) // Злокачественные опухоли. М., «Российское общество клинической онкологии». – 2017. – Т. 7. – № 3. – С. 339–366.

32. *Marelli L., Stigliano R., Triantos C. et al.* Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies // Cardiovasc Intervent Radiol. – 2007. – Vol. 30. – P. 6–25.

33. *Bargellini I., Florio F., Golfieri R. et al.* Trends in utilization of transarterial treatments for hepatocellular carcinoma: results of a survey by the Italian Society of Interventional Radiology // Cardiovasc Intervent Radiol. – 2014. – Vol. 37. – P. 438–444.

34. *Lei J., Zhong J., Luo Y. et al.* Response to transarterial chemoembolization may serve as selection criteria for hepatocellular carcinoma liver transplantation // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8. – № 53. – P. 91328–91342.

35. *Lencioni R., Llovet J.M.* Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma // Semin Liver Dis. – 2010. – Vol. 30. – P. 52–60.

36. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASLEORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma // J Hepatol. – 2012. – Vol. 56. – P. 908–943.

37. *Lo C.M., Ngan H., Tso W.K. et al.* Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma // Hepatology. – 2002. – Vol. 35. – P. 1164–1171.

38. *Llovet J.M., Real M.I., Montaña X. et al.* Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 1734–1739.

39. *Terzi E., Golfieri R., Piscaglia F. et al.* Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed «on demand» // J Hepatol. – 2012. – Vol. 57. – P. 1258–1267.

40. *Bolondi L., Burroughs A., Dufour J.F. et al.* Heterogeneity of patients with intermediate (BCLCB) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions // Semin Liver Dis. – 2012. – Vol. 32. – P. 348–359.

41. *Xie F., Zang J., Guo X. et al.* Comparison of transcatheter arterial chemoembolization and microsphere embolization for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: ametaanalysis // J Cancer Res Clin Oncol. – 2012. – Vol. 138. – P. 455–462.

42. *Lammer J., Malagari K., Vogl T. et al.* Prospective randomized study of doxorubicinelutingbead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study // Cardiovasc Intervent Radiol. – 2010. – Vol. 33. – P. 41–52.

43. *Golfieri R., Giampalma E., Renzulli M. et al.* Randomised controlled trial of doxorubicineluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma // Br J Cancer. – 2014. – Vol. 111. – P. 255–264.

References

1. *Sharma S.A., Kowgier M., Bettina E. et al.* Toronto HCC risk index: A validated scoring system to predict 10-year risk of HCC in patients with cirrhosis. Jordan Journal of Hepatology. 2018; 68: 92-99.

2. *Nault J.C., DeReyniès A., Villanueva A. et al.* A hepatocellular carcinoma 5-gene score associated with survival of patients after liver resection. Gastroenterology. 2013; 145: 176-87.

3. *Lazarevich N.L., Krivtsova O.M., Skovorodnikova P.A.* Molecular genetic features of the clinical prognosis of HCC. Malignant tumors. 2016; 4(1): 40-45.

4. *Siddique O., Yoo E.R., Perumpail R.B. et al.* The importance of hepatocellular carcinoma. Journal of Multidisciplinary Healthcare. 2017; 10: 95-100.

5. *Cormier J.N., Thomas K.T., Chari R.S. et al.* Management of hepatocellular carcinoma. J. of Gastrointestinal Surgery. 2006; 10(5): 761-780.

6. *Llovet J.M., Fuster J., Bruix J.* The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. Liver transplantation. 2004; 10 (2 suppl.1): 115-120. doi: 10.1002/lt.20034.

7. *Forner A., Reig M., Bruix J.* Hepatocellular Carcinoma. The Lancet. 2018; 391: 1301-1314.

8. *Breder V.V., Patyutko Y.I., Peregudova M.V., Kosyrev V.Y. et al.* Comparative analysis of modern hepatocellular cancer staging systems – TNM/ AJCC, CUPI, CLIP and BCLC in Russian oncological practice. The experience of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. Malignant tumors. 2016; 2: 28-36.

9. *Zhou et al.* Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. BMC Gastroenterology 2010; 10: 78.

10. *Ni J.Y., Liu S.S., Xu L.F., Sun H.L., Chen Y.T.* Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2013 Jun 28; 19(24): 3872-388. doi: 10.3748/wjg.v19.i24.3872.

11. *Peng Z.W., Zhang Y.J., Chen M.S. et al.* Radiofrequency Ablation With or Without Transcatheter Arterial Chemoembolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Randomized Trial. Journal of clinical oncology. 2013; 31(4).

12. *Yang W., Yan K., Goldberg S.N. et al.* Ten-year survival of hepatocellular carcinoma patients undergoing radiofrequency ablation as a first-line treatment. World J Gastroenterol. 2016; 22(10): 2993-3005. doi: 10.3748/wjg.v22.i10.2993.

13. *Zhou Y., Zhao Y., Li B. et al.* Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. BMC Gastroenterology. 2010; 10: 78. doi: 10.1186/1471-230X-10-78.

14. *Feng Q., Chi Y., Liu Y., Zhang L., Liu Q.* Efficacy and safety of percutaneous radiofrequency ablation versus surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 23 studies. J Cancer Res Clin Oncol. 2015; 141(1): 1-9. doi: 10.1007/s00432-014-1708-1.

15. *Wang Y., Luo Q., Li Y. et al.* Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinomas: a meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled trials. PLoS One. 2014; 9(1): e84484. doi: 10.1371/journal.pone.0084484.

16. *Qi X., Tang Y., An D. et al.* Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Gastroenterol. 2014; 48(5): 450-457. doi: 10.1097/MCG.0000000000000008.

17. *Lan T., Chang L., Rahmathullah M.N., Wu L., Yuan Y.F.* Comparative Efficacy of Interventional Therapies for Early-stage Hepatocellular Carcinoma: A PRISMA-compliant Systematic Review and Network Meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016; 95(15): e3185. doi: 10.1097/MD.0000000000003185.

18. *Yang B., Zan R.Y., Wang S.Y. et al.* Radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. World J Surg Oncol. 2015; 13: 96. doi: 10.1186/s12957-015-0516-7.

19. *Chen S., Peng Z., Xiao H. et al.* Combined radiofrequency ablation and ethanol injection versus repeat hepatectomy for elderly patients with recurrent hepatocellular carcinoma after initial hepatic surgery. Int J Hyperthermia. 2017; 1-9. doi: 10.1080/02656736.2017.1387941.

20. *Porrett P.M., Peterman H., Rosen M. et al.* Lack of Benefit of PreTransplant Locoregional Hepatic Therapy for Hepatocellular Cancer in the Current MELD Era. Liver Transplantation. 2006; 12(4): 665-673.

21. NCCN (National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

22. *Llovet J.M., Ducreux M., Lencioni R. et al.* EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology. 2012; 56: 908-943. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.

23. *Heimbach J.K., Kulik L.M., Finn R.S., Sirlin C.B., Abecassis M.M., Roberts L.R., Zhu A.X., Murad M.H., Marrero J.A.* AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology. 2018; 67(1): 358-380. doi: 10.1002/hep.29086.

24. *Ginsburg M., Zivin S.P., Wroblewski K. et al.* Comparison of Combination Therapies in the Management of Hepatocellular Carcinoma: Transarterial Chemoembolization with Radiofrequency Ablation versus Microwave Ablation. Radiology Journal of Vascular and Interventional. 2015; 26(3r): 330-341. doi: 10.1016/j.jvir.2014.10.047.

25. *Galle P.R., Forner A., Llovet J.M. et al.* (European Association for the Study of the Liver). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology. 2018; 69: 182-236.

26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers. 2019 Aug 1; 3. Available at: https://www.nccn.org.

27. *Salem R., Lewandowski R.J., Mulcahy M.F. et al.* Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. Gastroenterology 2010; 138: 52-64. doi: 10.1053/j.gastro.2009.09.006.

28. *Salem R., Gordon A.C., Mouli S. et al.* Y90 radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2016; 151: 115-1163.e2.

29. *Vogel A., Cervantes A., Chau I. et al.* Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018; 29 (Suppl 4): iv238-iv255 Section. doi: 10.1093/annonc/mdy308.

30. *Toso C., Trotter J., Wei A. et al.* Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. Liver Transpl. 2008; 14: 1107-15.

31. *Breder V.V., Ledin E.V., Kosyrev V.Y.* Malignant tumors. Practical guidelines for the treatment of malignant tumors (RUSSCO). Malignant tumors. Moscow, Russian Society of Clinical Oncology. 2017; 7(3): 339-366.

32. *Marelli L., Stigliano R., Triantos C. et al.* Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. Cardiovasc Intervent Radiol. 2007; 30: 625. doi: 10.1007/s00270-006-0062-3.

33. *Bargellini I., Florio F., Golfieri R. et al.* Trends in utilization of transarterial treatments for hepatocellular carcinoma: results of a survey by the Italian Society of Interventional Radiology. Cardiovasc Intervent Radiol. 2014; 37: 438444.

34. *Lei J., Zhong J., Luo Y. et al.* Response to transarterial chemoembolization may serve as selection criteria for hepatocellular carcinoma liver transplantation. Oncotarget. 2017; 8(53): 91328-91342. doi: 10.18632/oncotarget.20511.

35. *Lencioni R., Llovet J.M.* Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis. 2010; 30: 5260.

36. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASLEORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012; 56: 908943.

37. *Lo C.M., Ngan H., Tso W.K. et al.* Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2002; 35: 11641171.

38. *Llovet J.M., Real M.I., Montaña X. et al.* Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet. 2002; 359: 17341739. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08649-X.

39. *Terzi E., Golfieri R., Piscaglia F. et al.* Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed «on demand». J Hepatol. 2012; 57: 12581267.

40. *Bolondi L., Burroughs A., Dufour J.F. et al.* Heterogeneity of patients with intermediate (BCLCB) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. Semin Liver Dis. 2012; 32: 348359.

41. *Xie F., Zang J., Guo X. et al.* Comparison of transcatheter arterial chemoembolization and microsphere embolization for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: ametaanalysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2012; 138: 455462.

42. *Lammer J., Malagari K., Vogl T. et al.* Prospective randomized study of doxorubicinelutingbead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. Cardiovasc Intervent Radiol. 2010; 33: 4152.

43. *Golfieri R., Giampalma E., Renzulli M. et al.* Randomised controlled trial of doxorubicineluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. Br J Cancer. 2014; 111: 255264. doi: 10.1038/bjc.2014.199.

© Ж. Чинбурэн, Д.Т. Арыбжанов, 2019
УДК 616.36-006.6-089
ББК 55.694.135-59
DOI: 10.31917/2003212

[1] Национальный онкологический центр Монголии (Улан-Батор, Монголия)

[2] Южно-Казахстанская Медицинская академия (Шымкент, Казахстан)

[3] Городской онкологический центр (Шымкент, Казахстан)

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Ж. Чинбурэн[1], Д.Т. Арыбжанов[2,3]

SURGICAL TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CANCER

Ж. Чинбурэн[1]
Доктор медицинских наук,
Почетный член Французской хирургической академии,
Генеральный директор,
Национальный онкологический центр Монголии,
210648, Монголия, Улан-Батор, Баян Зурхский район, ул. Нам Ян Джу.
E-mail: jchinburen@gmail.com.

Д.Т. Арыбжанов[2,3]
Кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра хирургических дисциплин,
Южно-Казахстанская Медицинская академия;
заведующий отделением химиотерапии и эндоваскулярной онкологии,
Городской онкологический центр,
160000, Казахстан, Шымкент, ул. А. Байтурсынова, 85А.
E-mail: davran_a@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-0237-9064.

J. Chinburen[1]
Doctor of Medicine,
Honorary Member of the French Academy of Surgery,
Director General,
National Cancer Center of Mongolia,
210648, Mongolia, Ulaanbaatar, Bayan, Zurkhsky district, Nam Yan Ju Str.
Email: jchinburen@gmail.com.

D.T. Arybzhanov[2,3]
Candidate of Medicine,
Associate Professor,
Department of Surgical Disciplines,
South Kazakhstan Medical Academy;
Head of Department of Chemotherapy and Endovascular Oncology,
City Cancer Center,
160000, Kazakhstan, Shymkent, st. A. Baitursynova, 85A.
E-mail: davran_a@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-0237-9064.

Введение: принципы хирургии печени описываются в учебной литературе на протяжении многих лет, охватывая область лечения пациентов, страдающих от повреждений печени и нанесения колотых ран. Однако формальные резекции печени стали более распространенными только после открытия общей анестезии как метода хирургического обезболивания и антибиотиков. Первая успешная резекция печени была проведена д-ром Лангенбухом (C.J.A. Langenbuch) в 1888 году, хотя пациентка была повторно прооперирована по причине открывшегося кровотечения. Эти осложнения не остановили хирургов на пути изучения структуры печени, в попытках найти эффективные методы удаления опухолей. В

1897 году д-р Кантли (Cantlie) дал описание печени, что способствовало более глубокому ее изучению и анализу, и привело к эффективному контролю кровопотери во время операций. Один из революционных вкладов в резекцию печени внес д-р Прингл (Pringle), который в 1908 году описал технику пережатия входящих сосудов воротной вены для уменьшения кровотечения. За последние 60 лет, технический прогресс привел к быстрому развитию различных методов резекции печени.

Резекция печени представляет собой сложную хирургическую процедуру из-за риска обширного кровотечения во время рассечения печени и сложной анатомии желчевыводящих путей и сосудов печени.

Метод выделения глиссоновых ножек при проведении расширенной гепатэктомии: Бисмут (Bismuth) ранее описал два основных метода проведения правосторонней гепатэктомии. Одним из них является так называемый метод управляемой гепатэктомии, а другой описывает выделение глиссоновой ножки правой доли печени после рассечения. Метод управляемой гепатэктомии был описан Лорта–Джейкобом (Lortat–Jacob); однако Фостер и Берман (Foster and Berman), в своей книге «Солидные опухоли печени», упоминают, что в 1949 году Хонджо (Honjo) (Япония) провел анатомическую правостороннюю гепатэктомию, которая включала разделение правой печеночной артерии, правой воротной вены и правого печеночного протока в области ворот печени. Бисмут (Bismuth) объединил эти два метода в одну процедуру гепатэктомии. В 1984 году Такасаки и соавт. (Takasaki et al.) впервые сообщил о переднем доступе к обширной опухоли, находящейся в правой доле печени. Он указал, что приносящие сосуды были перевязаны и разделены. Рассечение печени должно быть выполнено перед мобилизацией правой доли печени, чтобы избежать манипуляций при удалении опухоли. Данная процедура является безопасным и эффективным методом лечения обширной опухоли в правой доле печени по сравнению с традиционным подходом. Хирурги должны уметь применять данную технику при проведении правосторонней гепатэктомии.

Заключение: за последние 2 года послеоперационная смертность после резекции печени снизилась с 5,4 до 3% (включая пациентов с циррозом печени), вследствие возросшего внимания к безопасности пациента. Однако место для положительной динамики в этой области все же остается. Из-за сложности операций на печени, данный подход должен осуществляться в специализированных учреждениях, которые не только проводят такие операции на постоянной основе, но и обучают принципам малоинвазивной хирургии. В нашу эпоху, когда приоритет отдается уменьшению расходов в области медицины, сравнение затрат и результатов различных методов резекции печени играет важную роль в терапии таких пациентов.

Ключевые слова: *печень, расширенная гепатэктомия, опухоль, резекция печени, хирургия, гепатоцеллюлярный рак.*

Introduction: the principles of liver surgery have been described in the educational literature for many years, covering the field of treatment for patients suffering from liver damage and stab wounds. However, formal liver resections became more common only after the discovery of general anesthesia as a method of surgical anesthesia and antibiotics. The first successful liver resection was performed by Dr. Langenbuch (C.J.A. Langenbuch) in 1888, although the patient was reoperated due to bleeding. These complications did not stop surgeons from studying the structure of the liver, trying to find effective methods for removing tumors. In 1897, Dr. Cantlie described the liver, which contributed to a deeper study and analysis of the liver, and led to effective control of blood loss during surgery. One of the revolutionary contributions to liver resection was made by Dr. Pringle, who in 1908 described the technique of compressing the incoming portal vein vessels to reduce bleeding. Over the past 60 years, technological advances have led to the rapid development of various methods of liver resection.

Liver resection is a complex surgical procedure because of the risk of extensive bleeding during dissection of the liver and the complex anatomy of the biliary tract and blood vessels of the liver.

The method of issuing glisson knives in an extended hepatectomy: Bismuth previously described the two main methods for performing right-sided hepatectomy. One of them is the so-called controlled hepatectomy method, and the other describes the isolation of the glisson leg of the right lobe of the liver after dissection. The guided hepatectomy method was described by Lort–Jacob (Lortat–Jacob); however, Foster and Berman, in his book Solid Liver Tumors, mentions that in 1949 Honjo (Japan) performed an anatomical right-sided hepatectomy, which included the separation of the right hepatic artery, right portal vein and right hepatic duct in the area of the gate of the liver. Bismuth combined these two methods into one hepatectomy procedure. In 1984, Takasaki et al. (Takasaki et al.) first reported anterior access to an extensive tumor located in the right lobe of the liver. He indicated that the bringing vessels were bandaged and divided. Liver dissection should be performed before mobilization of the right lobe of the liver in order to avoid manipulations when removing the tumor. This procedure is a safe and effective method of treating an extensive tumor in the right lobe of the liver compared to the traditional approach. Surgeons should be able to apply this technique when conducting a right-sided hepatectomy.

Conclusion: over the past 2 years, postoperative mortality after liver resection has decreased from 5,4% to 3% (including patients with cirrhosis), due to increased attention to patient safety. However, the place for positive dynamics in this area still remains. Due to the complexity of liver operations, this approach should be carried out in specialized institutions that not only conduct such operations on an ongoing basis, but also teach the principles of minimally invasive surgery. In our era, when priority is given to reducing costs in the field of medicine, comparing the costs and results of various methods of liver resection plays an important role in the treatment of such patients.

Keywords: *liver, extended hepatectomy, tumor, liver resection, surgery, hepatocellular cancer.*

Введение

Принципы хирургии печени описываются в учебной литературе на протяжении многих лет, охватывая область лечения пациентов, страдающих от повреждений печени и нанесения колотых ран. Однако формальные резекции печени стали более распространенными только после открытия общей анестезии как метода хирургического обезболивания и антибиотиков. В 1886 году д-р Луис выполнил первую операцию на печени, но пациент умер от кровопотери через 6 часов. Первая успешная резекция печени была проведена д-ром Лангенбухом (C.J.A. Langenbuch) в 1888 году, хотя пациентка была повторно прооперирована по причине открывшегося кровотечения [1]. Эти осложнения не остановили хирургов на пути изучения структуры печени, в попытках найти эффективные методы удаления опухолей. В 1897 году д-р Кантли (Cantlie) дал описание печени, что способствовало более глубокому ее изучению и анализу, и привело к эффективному контролю кровопотери во время операций. Кузнецов и Пенский (Kousnetzoff and Pensky) в 1896 году описали технику сшивания повреждения печени, которая позволяет пережимать и перевязывать сосудистую сеть, рассекая паренхиму, метод, который до сих пор используется с некоторыми вариациями [1]. Один из революционных вкладов в резекцию печени внес д-р Прингл (Pringle), который в 1908 году описал технику пережатия входящих сосудов воротной вены для уменьшения кровотечения. Дальнейшее улучшение результатов оперативного вмешательства путем выполнения подреберных разрезов, обеспечивающих ретракцию, также привело к снижению операционных осложнений и смертности [1]. За последние 60 лет, технический прогресс привел к быстрому развитию различных методов резекции печени.

Резекция печени представляет собой сложную хирургическую процедуру из-за риска обширного кровотечения во время рассечения печени и сложной анатомии желчевыводящих путей и сосудов печени. История развития хирургических методов резекции во многом является борьбой с кровопотерей после рассечения печени. До 1980-х годов уровень смертности при резекциях печени составлял 10–20%, а частой причиной послеоперационной летальности было кровотечение [1–3].

В настоящее время в большинстве специализированных центров послеоперационная летальность после резекции печени составляет 5% или ниже [4–8]. Кроме того, соответствующий отбор пациентов с точки зрения резерва функции печени является важным фактором [9], а снижение кровопотери и периоперационное переливание крови выступают еще одним значительным шагом на пути улучшения результатов лечения [7, 8]. Обширная кровопотеря и периоперационное переливание крови не только увеличивают риск послеоперационных осложнений и смертности, но также ставят под угрозу длительную выживаемость после резекции злокачественных новообразований печени, поскольку связанное с этим подавление иммунитета приводит к более высокому риску рецидива опухоли [7, 8]. Недавнее снижение частоты периоперационного переливания крови после резекции гепатоцеллюлярной карциномы способствовало увеличению длительной выживаемости пациентов [11].

Структура печени

Хирургия печени основана, главным образом, на анатомическом строении функциональных сегментов, которые, в свою очередь, связаны с кровоснабжением органа через печеночную артерию и воротную вену, венозным оттоком через печеночные вены и, наконец, с холангиостомией. Такое разделение печени на восемь функциональных сегментов является широко принятой анатомической классификацией, используемой в контексте резекций печени [2, 3]. Серьезные резекции печени могут проводиться безопасно и с наименьшими осложнениями путем адекватного понимания внутренней сегментарной анатомии и ее связи с основными сосудистыми структурами (рис. 1).

Анатомическая правая и левая доли печени разделены круглой связкой, по которой основные сосудистые и желчные структуры проходят в функциональную левую долю печени. Однако истинное функциональное деление на правую и левую доли определяется средней печеночной веной. Оно может быть ограничено плоскостью, идущей от левой

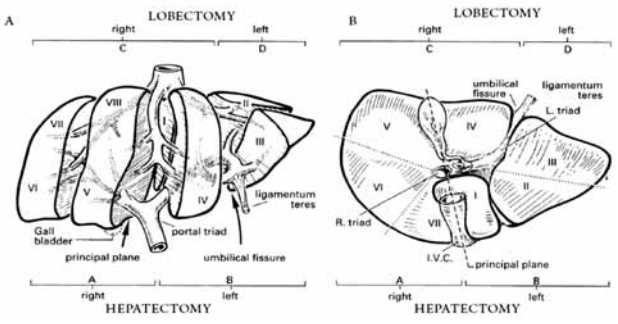


Рис. 1. *А) Схематическое изображение печени, демонстрирующее распределение сегментов, разделенных печеночными венами и структурами портального тракта. Сегментарная анатомия печени является основой современной хирургии печени. В) Нижняя проекция печени, демонстрирующая деление на функциональные правую и левую доли печени по отношению к главной плоскости (линия Кантли) и на анатомическую правую и левую доли по отношению к круглой связке печени. Сверху и снизу обозначены скобки, поясняющие терминологию общих резекций печени и демонстрирующие сегменты, соответствующие каждому типу резекции (используется с разрешения:Blumgart L.H., Belghiti J. Хирургия печени, желчных путей и поджелудочной железы, 4-е изд. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2007)*

стороны ямки желчного пузыря спереди до левой стороны нижней полой вены сзади (известной как линия Кантли). Правая и левая доли печени далее подразделяются на сегменты, которые следуют за структурами портального тракта. Правая, средняя и левая печеночные вены идут в полую вену и проходят внутри соответствующих расщелин (рис. 2).

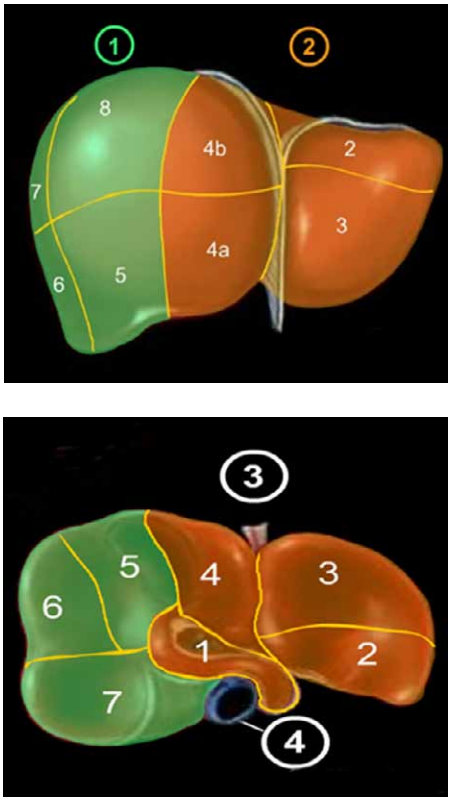


Рис. 2.

Левая доля печени разделяется серповидной связкой на медиальный и латеральный сегменты. Левый латеральный сегмент разделяется левой воротной веной на верхний (сегмент II) и нижний сегменты (сегмент III). Левый медиальный сегмент (сегмент IV) также делится на верхнюю (IVa) и нижнюю части (IVb). Эти деления соединяются с ответвлениями воротной вены. Правая доля печени разделена правой печеночной веной на переднюю (сегменты 5, 8) и заднюю (сегменты 6, 7). Эти сегменты далее подразделяются правой воротной веной на нижние и верхние сегменты.

Таким образом, есть четыре сегмента, которые составляют правую долю печени: передне-нижний (медиальный, сегмент V), задненижний (латеральный, сегмент VI), задневерхний (латеральный, сегмент VII) и переднезадний (медиальный, сегмент VIII). Хвостатая доля (сегмент I) располагается сзади и является нижней по отношению к остальной части печени, она находится над нижней полой веной. Она получает кровоснабжение как от правой, так и от левой ветвей воротной вены и дренирует непосредственно

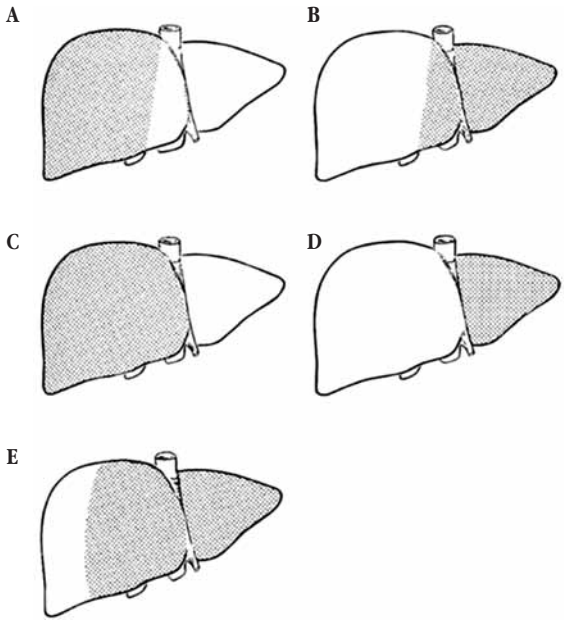


Рис. 3. *Затененные области на рисунке демонстрируют наиболее распространенные резекции печени. А) Правосторонняя гепатэктомия. Б) Левосторонняя гепатэктомия. С) Расширенная правосторонняя гепатэктомия (правая трисегментэктомия или правая лобэктомия). D) Левая лобэктомия. Е) Расширенная левая гепатэктомия (левая трисегментэктомия) (используется с разрешения Blumgart L.H., Belghiti J. Хирургия печени, желчных путей и поджелудочной железы, 4-е изд. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2007)*

в полую вену. Терминология крупных резекций печени основана на анатомическом описании сегментов, приведенном выше (рис. 3). Правая гепатэктомия (или гемигепатэктомия) включает резекцию V–VIII сегментов, тогда как левая гепатэктомия включает резекцию сегментов II–IV. Правая лобэктомия (также известная как расширенная правая гепатэктомия или правая трисегментэктомия) включает резекцию всех сегментов, расположенных латерально по отношению к круглой связке печени (IV–VIII, а иногда и I сегменты), тогда как расширенная левая гепатэктомия (или левая трисегментэктомия) включает резекцию всей доли печени, медиально расположенной по отношению к круглой связке печени и части правой доли печени (сегменты II–IV и сегменты V и VIII). Левая лобэктомия (также известная как левая боковая сегментэктомия) включает резекцию только той доли печени, которая расположена медиально по отношению к круглой связке печени (сегменты II и III) [5, 6].

Инструменты

Ранорасширитель (или ретрактор) – это хирургический инструмент, используемый для отделения краев хирургического разреза или раны, а также для поддержания подлежащих хирургическому вмешательству органов и тканей.

Ранорасширитель, в общем смысле, представляет собой ручной стальной инструмент, имеющий изо-

гнутое под углом крючкообразное лезвие и оснащенный удобной ручкой, которая, при непосредственном использовании, поддерживает желаемое положение соответствующего участка ткани.

Ретракция тканей и анатомических структур является неотъемлемым компонентом всех видов хирургических операций. Средства, с помощью которых производится оперативный доступ, многочисленны и разнообразны.

Освещение участка хирургического вмешательства способствует эффективному действию ранорасширителя и обеспечивает лучший обзор.

Ультразвуковое интраоперационное исследование

Ультразвуковое интраоперационное исследование (IOUS) является золотым стандартом в оценке стадии распространения опухоли и принятии решения об оперативном вмешательстве. Предоставляя динамическую информацию о взаимоотношениях опухоли и сосуда, а также расположении внутрипеченочных вен, IOUS является важным этапом при проведении резекции. Ультразвуковое интраоперационное исследование считается одним из наиболее чувствительных методов лучевой диагностики при оценке мелких очаговых поражений печени, оно влияет на выбор хирургической стратегии и критериев радикальности онкологического вмешательства [1–3].

При проведении операций на печени, IOUS обычно выполняется после частичной мобилизации печени путем пересечения связок. Мобилизация печени важна для обеспечения доступа к очагу поражения и проведения ультразвукового сканирования органа, результаты которого можно было бы назвать удовлетворительными [4], если бы данная процедура не имела ряд недостатков, а именно существенное искажение анатомии печени, что является достаточно затруднительным моментом для неопытного рентгенолога и правильного восприятия соответствующих результатов исследования. Как правило, IOUS выполняется путем помещения ультразвукового зонда непосредственно на поверхность печени, что минимизирует риск ухудшения качества исследования из-за расположенных выше анатомических структур, таких как подкожно-жировая клетчатка, газ в кишечнике или ребра. Таким образом, в отличие от обычного абдоминального ультразвукового исследования, IOUS [4, 5] использует ультразвуковые зонды с относительно высокими частотами (5–10 МГц).

Кроме того, специальные передатчики, такие как I-образные или плоские T-образные линейные датчики, предпочтительнее традиционных, так как их легко ввести в дальние области, позволяя исследовать почти всю печень, включая купол и правую латеральную секцию [6]. Тем не менее, при проведении IOUS, конвексные датчики с более низкими частотами также функциональны, так как обеспечивают общий вид печени вместе с исчерпывающей информацией о взаимосвязи между очаговыми поражениями печени и другими структурами, такими как крупные сосуды и смежные органы [7]. Поэтому, в зависимости от первичных показаний для проведения IOUS, выбираются различные типы датчиков или их комбинации. Например, при оценке наличия дополнительных очаговых поражений, которые не были обнаружены в дооперационных исследованиях, целесообразно провести исследование печени с помощью конвексного датчика, который имеет более низкую частоту, и может предоставить общую картину печени. При дооперационном обнаружении очаговых поражений печени, анатомический сдвиг во время операции может затруднить поиск целевого поражения. Чтобы определить целевое поражение, используется низкочастотный датчик для исследования широкой зоны сканирования, включая анатомические ориентиры, такие как сосуды печени и/или нецелевые опухолевые узлы, которые расположены близко к целевому поражению и легко могут быть обнаружены, например, кисты. После определения целевого поражения используется линейный датчик с более высокой частотой, который обеспечивает высокое пространственное разрешение, позволяющее охарактеризовать поражение более детально. Точное дооперационное определение количества опухолей и их локализация имеют первостепенное значение при отборе пациентов, которым показана операция, а также, в дальнейшем, при планировании объема резекции. Интраоперационное ультразвуковое исследование играет важную роль в проведении резекций печени вследствие повышенной чувствительности датчиков, способных обнаружить опухоль, по сравнению с традиционными дооперационными поперечными снимками поражения [11, 12].

Дополнительным преимуществом интраоперационного ультразвукового исследования является его способность определять, в оперативном порядке, взаимосвязь опухоли с соседними сосудистыми структурами и жёлчными протоками, что облегчает планирование хирургической резекции.

Сонографически контролируемые процедуры

IOUS – необходимое средство контроля при проведении интраоперационных диагностических и терапевтических процедур [4]. Поскольку IOUS обеспечивает превосходное пространственное разрешение с хорошим акустическим окном, интраоперационные процедуры выполняются с различных плоскостей и углов, которые могут смещаться в ходе операции, IOUS имеет явные преимущества в отношении доступа к органу по сравнению с диагностической визуализацией брюшной полости, особенно при глубокой локализации опухолевого очага или расположением под вышележащими анатомическими структурами.

Биопсия под контролем IOUS показала высокую диагностическую точность и считается безопасной процедурой [8]. Во время операции на печени по причине первичных или вторичных злокачественных новообразований, IOUS показывает изображение по серой шкале и/или с контрастированием, благодаря чему можно распознать дополнительные, но неясные очаговые поражения печени. В некоторых случаях требуется подтверждение наличия таких поражений, так как патологический диагноз очаговых поражений может влиять на резектабельность внепеченочных злокачественных новообразований, таких как аденокарцинома поджелудочной железы, а также на объем резекции [2, 6, 15]. Кроме того, как обсуждалось ранее, последние достижения в дооперационном диагностическом исследовании привели к существенным сдвигам в обнаружении очаговых поражений печени диаметром менее одного сантиметра. В некоторых случаях наличие таких поражений может подтвердиться до или во время операции на основе исследования патологических процессов, что влияет на планирование лечения [37, 39]. Для местного лечения опухолей печени [9, 11], часто используются чрескожные инъекции этанола, радиочастотная (РЧА) и микроволновая (МВА) абляции, с помощью открытых хирургических или лапароскопических процедур. Эти методы лечения включают в себя ряд основных механизмов. При инъекции этанола, высокая его концентрация вызывает дегидратацию и коагуляционный некроз опухоли. При РЧА тепловая энергия, генерируемая высокочастотными переменными токами, вызывает коагуляционный некроз, что происходит и в случае МВА, однако последняя использует другой спектр электромагнитного излучения [68]. Локальная терапия применима в лечении пациентов, не нуждающихся в хирургической резекции злокачественных новообразований из-за количества или локализации опухолей, поскольку пострезекционная печень имеет относительно небольшой объем или вследствие сопутствующей дисфункции печени, например, цирроза, а также после проведения химиотерапии [44, 45]. Кроме того, местная абляционная терапия при ГЦК может явиться эффективным методом при лечении пациентов, ожидающих трансплантации печени. Данные процедуры выполняются под контролем диагностической визуализации, чаще всего с использованием чрескожного УЗИ или IOUS. Чрескожная абляция имеет ряд преимуществ, включая ее меньшую инвазивность, менее интенсивные послеоперационные боли и, как следствие, более короткое пребывание в больнице, тогда как интраоперационная абляция, по сравнению с последней, обеспечивает лучший доступ ко всем участкам печени.

Кроме того, IOUS обеспечивает возможность визуализации в масштабе реального времени, таким образом, можно выполнять интраоперационные диагностические и терапевтические процедуры при очаговых поражениях печени [4]. Например, если IOUS ставит наличие поражения печени под сомнение, иногда требуется своевременный подтверждающий диагноз для оценки резектабельности внепеченочного злокачественного новообразования и определения объема резекции, что достигается с помощью биопсии под контролем IOUS [6, 8]. IOUS-контролируемые терапевтические процедуры при опухолях печени включают в себя абляцию этанолом, радиочастотную абляцию (РЧА) и микроволновую абляцию (МВА).

Анатомическая резекция, первоначально представленная Makuuchietal et al. [13] в качестве сегментэктомии и подсегментэктомии, представляет собой систематическое удаление печеночного сегмента, ограниченного опухоленесущими ветвями воротной вены. Из-за высокой вероятности распространения раковых клеток ГЦК через портальную венозную систему, анатомическая резекция теоретически эффективна для уничтожения внутрипеченочных метастазов [13, 14]. Потенциальная эффективность анатомической резекции ГЦК находится на стадии обсуждения [5, 14–20]. Однако подтверждающих доказательств недостаточно.

Интермиттирующее пережатие входящих сосудов органа

Кровопотеря является одним из наиболее важных показателей, влияющих на послеоперационный исход после резекции печени [13]. Для безопасного выполнения резекций, минимальной кровопотери и отсутствия необходимости в переливании крови, важно знать различные методы пережатия печёночных сосудов. Применение каждого отдельного метода должно основываться на типе резекции, размере и локализации опухоли, а также дооперационной функции печени. Что еще более важно, различные методы регуляции сосудистого тонуса имеют разные физиологические и гемодинамические эффекты, в организме в целом и внутри самой печени, поэтому метод должен определяться способностью самого пациента переносить лечение. Диапазон методов перекрытия кровотока варьируется от приема Прингла (пережатие сосудов портального тракта) до полного исключения печеночных сосудов, включая пережатие входящих сосудов (избирательное или полное), гемигепатическую сосудистую изоляцию и ишемическое прекондиционирование. Данные методы также могут меняться в зависимости от длительности операции и частоты рецидивов (интермиттирующий или непрерывный вариант) [14].

Для уменьшения кровопотери во время резекции печени используется метод сосудистой изоляции путем пережатия печёночной ножки [15]. Это последовательный метод регуляции сосудистого тонуса, который технически не очень сложен. Поскольку данная техника затрагивает воротную вену и печеночные артерии, кровотечения из печеночных вен

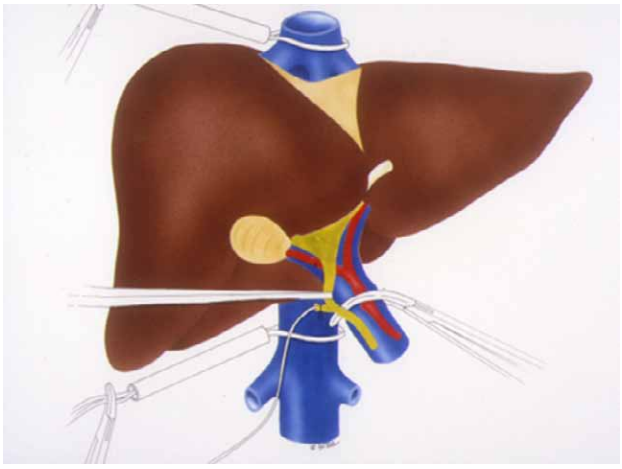


Рис. 4. *Интермиттирующее пережатие входящих сосудов органа*

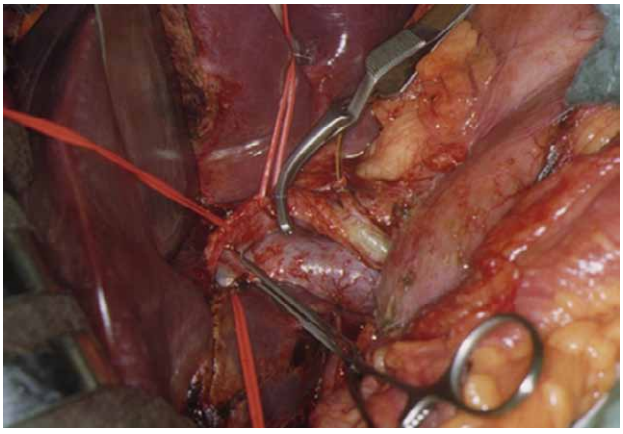


Рис. 5. *Гемигепатическая сосудистая изоляция*

не происходит (рис. 4). Прием Прингла выполняется в непрерывном или интермиттирующем режиме, и обычно хорошо переносится пациентом. При интермиттирующем варианте сосуды портального тракта пережимаются в течение 10 минут, а затем, в течение 3 минут происходит разжатие (время пережимания и разжатия может варьироваться). Это позволяет увеличить общее время окклюзии до 2 часов при нормальной функции печени, что может оказаться эффективным при более длительных сложных резекциях печени, как показано в предыдущих исследованиях [16] (рис. 5). Обширная кровопотеря в периоды разжатия сосуда может оказаться угрожающей; однако показатели общей кровопотери или переливания крови при непрерывном или интермиттирующем вариантах не различаются [17]. Потенциальным следствием интермиттирующей техники является повреждение гепатоцитов в результате последовательности периодов ишемии-реперфузии. Тем не менее, рандомизированное исследование Clavien et al. продемонстрировало, что 10-минутная последовательность ишемии и реперфузии, предшествующая более длительному 30-минутному периоду непрерывной окклюзии сосудов, явилась защитной терапией при лечении пациентов. Результаты исследования показали, что лечение оказалось более эффективным для молодых пациентов, которым требовался длительный период окклюзии сосудов [18]. В последнем метаанализе данная стратегия ишемического прекондиционирования, по сравнению с интермиттирующим вариантом приема Прингла, не показала каких-либо существенных различий с точки зрения кровопотери [19]. Непрерывный вариант приема Прингла позволяет сократить общее время окклюзии и избежать приостановки рассечения паренхимы печени [20]. Belghiti и коллеги, тем не менее, продемонстрировали, что данная техника не обязательно приводит к сокращению общего операционного периода [21]. И непрерывный и интермиттирующий варианты должны применяться в течение более коротких операционных периодов и при наличии у пациента хронических заболеваний печени или после дооперационной химиотерапии. Было установлено, что при хронических заболеваниях печени, интермиттирующий вариант переносится лучше [22]. Диагностика методом исключения печеночных сосудов является еще одним способом уменьшения кровопотери во время резекции путем пережатия приносящих и выносящих сосудов. Этот метод снижает возможность ретроградного кровотечения из печеночной вены и риск воздушной эмболии. Метод исключения печеночных сосудов является технически более сложным, чем простое пережатие печеночной ножки, так как требует полной мобилизации печени и соответствующего воздействия на нижнюю полую вену. Данный метод выполняется путем зажима портального тракта вместе с пережатием подпеченочного и надпеченочного отделов полой вены, или более избирательно, путем зажима печеночных вен экстрапаренхимально и сохранения потока полой вены. Одной из основных проблем общей окклюзии сосудов печени является гемодинамический эффект, который она вызывает, что плохо переноситься в 15% случаев [14]. Наблюдается снижение сердечного выброса и артериального давления на 40–60%, что приводит к компенсаторным механизмам тахикардии и повышению системного сосудистого сопротивления [23]. Это связано с повышенным риском послеоперационных осложнений, более длительным операционным периодом и отсутствием значительного преимущества по сравнению с методом пережатия сосудов портального тракта в отношении показателей кровопотери, необходимости переливания крови и печеночной недостаточности [14, 24, 25].

Другой метод, позволяющий уменьшить кровопотерю и операционный период, включает внутрипеченочную перевязку сосудистой ножки. Лигирование (перевязка) правой, левой или более мелких ветвей портальной сосудистой сети, снабжающих участок резецируемой печени, является важным этапом резекции печени. Ранее упомянутые методы регуляции

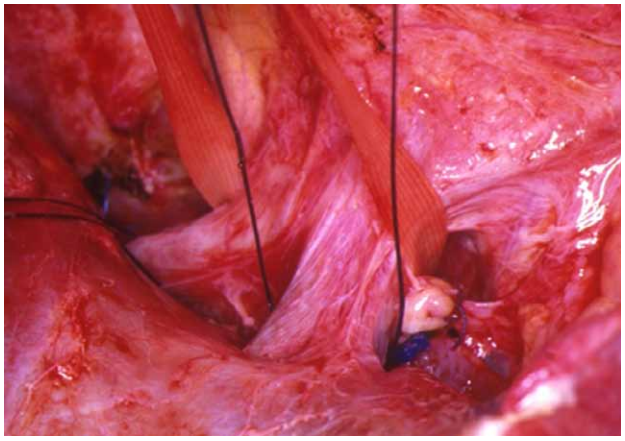


Рис. 6. Интенсивное кровотечение из печеночной вены

сосудистого тонуса важны при контролировании кровотечения из соседних сегментов печени во время рассечения. Понимание анатомии портальных сосудов позволяет безопасно подходить к перевязке сосудистой ножки. Портальный тракт состоит из общего печеночного протока, воротной вены и печеночной артерии (рис. 6). Портальный тракт (портальная триада) окружен капсулой Глиссона. Когда портальная триада входит в ворота печени, она распадается на правые и левые портальные ножки. Правая ножка далее разделяется на переднюю и заднюю ветви. Левая ножка входит в круглую связку печени и разделяется на сегменты II, III, IV. При правосторонней гемигепатэктомии, рассечение проводится в IV сегменте в ямке желчного пузыря, при левосторонней – ниже основной правой ветви воротной вены возле хвостатой доли печени. Затем, накладывается зажим для почечной ножки выше гепатотомии в IV сегменте через паренхиму печени, и далее выводится через нижнюю гепатотомию. Сосудистый зажим используется для пережатия ткани и ножки правой портальной доли, что позволяет обозначить ее границы. После этого, используется сосудосшивающий аппарат для рассечения ножки.

При левосторонней гепатэктомии, внутрипротоковая зона находится в приподнятом положении, что позволяет получить доступ к ножке левой портальной доли в круглой связке печени. Рассечение производится на уровне опускания внутрипротоковой зоны и второго рассечения в задней части II сегмента. Тот же зажим используется, чтобы обойти эту ножку с последующим пережатием сосудов для проверки на демаркацию, затем используется сосудосшивающий аппарат для рассечения ножки левой портальной доли. Данный метод помогает снизить кровопотерю, риск травмы ворот печени и сократить время операции. Использование интраоперационного УЗИ во время пережатия ножки уменьшает повреждение соседней сосудистой сети. Лигирование ножки может быть использовано в тех случаях, когда нужна сегментэктомия. Тем не менее, этот прием не должен использоваться при наличии опухолей, расположенных в центре, поскольку получение хирургического края опухоли не представляется возможным. К пациентам, которым не показано лигирование печеночной ножки, следует применять стандартную технику отдельного выделения печеночной артерии, воротной вены (внепеченочное лигирование).

Рассечение паренхимы печени

Метод пальцевого разделения паренхимы печени/ техника «clamp-crush»

Контроль кровотечения во время рассечения печени является серьезной проблемой для хирургов. Техника рассечения особенно трудна в цирротической печени из-за фиброзной соединительной ткани. Потенциальное кровотечение у пациентов с циррозом также увеличивает риск массивного кровотечения. Пальцевое разделение паренхимы печени, при пережатии входящих сосудов и желчных протоков для их изоляции, было впервые представлено Lin et al. в 1958 году [17]. Данная техника была впоследствии усовершенствована за счет использования хирургических инструментов, таких как зажим Келли, применяемый для метода тупой диссекции (способ разделения паренхимы печени с использованием зажимов вместо пальцев) [18]. В настоящее время техника раздавливания зажимом Келли по-прежнему является одним из наиболее применяемых методов при рассечении печени [5, 6, 19].

Техника «clamp-crush»

Техника выполнения операции включает следующее: хирург раздавливает ткань между пальцами, чтобы обнажить и изолировать мелкие сосуды и желчные протоки, которые затем можно лигировать. В дальнейшем, та же фундаментальная техника была усовершенствована путем использования хирургических зажимов (так называемый метод «раздавливания», т. е. разделения паренхимы после раздавливания ее зажимом) (рис. 7).

Метод раздавливания обычно обеспечивает превосходный контроль при рассечении паренхимы по сравнению с методом пальцевого разделения. После раздавливания паренхимы печени, открытые сосуды и желчные протоки могут быть разделены. Последнее может быть достигнуто путем сшивания шелковой нитью, биполярной электрокоагуляции, устройств для герметизации надреза сосудов или сосудистых зажимов. Интермиттирующее пережатие сосудов по приему Прингла обычно используется во время рассечения, а коагуляция (с помощью электрокоагулятора или аргоновой коагуляции) применяется к остаточной паренхиме печени во время периодов реперфузии для остановки кровотечения. Данный метод оперативен, прост в освоении и выполнении и экономически эффективен. Метод раздавливания послужил отправной точкой для всех других методов



Рис. 7. *Демонстрация техники раздавливания паренхимы. Зажим Келли или Пеана используется для разделения паренхимы печени и обнажения сосудов (используется с разрешения Blumgart L.H., Belghiti J. Хирургия печени, желчных путей и поджелудочной железы, 4-е изд. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2007)*

рассечения паренхимы печени. Ряд рандомизированных контролируемых исследований и последующий метаанализ, упомянутый далее, предоставил анализ и сравнительную характеристику данного метода с более новыми вариантами.

В исследовании, проведенном в Швейцарии, было рандомизировано 100 пациентов без цирроза печени и холестаза, которым была проведена резекция печени с использованием одного из четырех методов: метод раздавливания, ультразвуковая диссекция, водосторуйная диссекция или герметизация паренхиматозной раны. Все пациенты, прооперированные по методу раздавливания, перенесли обширную гепатэктомию с окклюзией сосудистого притока (непрерывный вариант приема Прингла), в отличие от других групп, в которых стандартный прием Прингла не использовался. Техника раздавливания была связана с более коротким временем резекции, меньшей кровопотерей, частотой переливания крови и оказалась наиболее эффективной. Последующий метаанализ, проведенный Rahbari et al. (Германия), продемонстрировал данные семи рандомизированных контролируемых исследований с участием более 500 пациентов и не обнаружил клинически значимых преимуществ альтернативного метода рассечения с точки зрения кровопотери, травмирования паренхимы, времени операции и пребывания в больнице.

Аналогичным образом, Кокрановский обзор рандомизированных данных 2009 года не показал каких-либо существенных различий в отношении смертности, заболеваемости, маркеров поражения паренхимы печени или продолжительности пребывания в ОИТ/больнице при сравнении метода раздавливания с альтернативными методами. Обзор показал, что метод раздавливания быстрее и дешевле. Наконец, исследование CRUNSH представляет собой недавно разработанное рандомизированное контролируемое исследование, в котором сравнивается эффективность метода раздавливания и использования сосудосшивающего аппарата для пересечения паренхимы.

Ультразвуковая диссекция

Кавитационный ультразвуковой хирургический аспиратор (CUSA, Tyco Healthcare, Мэнсфилд, Массачусетс, США) (рис. 8) совмещает ультразвуковую энергию с аспирацией, чтобы разделить паренхиму печени и, таким образом, выделить небольшие паренхиматозные сосуды и желчные структуры размером более 2 мм, которые затем разделяются в соответствии с показателями. CUSA способен рассекать ткани, но не дает коагуляцию или гемостаз. Среди преимуществ CUSA можно выделить четко определенную область поперечного разреза, что может оказаться эффективным в ситуациях непосредственной близости между опухолями и основными сосудистыми структурами. Кроме того, его можно использовать при цирротической и не цирротической печени, что связано с низкой кровопотерей и минимальным риском желчеистечения [30]. Рассечение печени с использованием CUSA, как правило, происходит медленнее, чем с помощью обычных методов. Нерандомизированные исследования в отношении использования CUSA показали снижение кровопотери, заболеваемости и смертности, однако более крупные рандомизированные исследования не продемонстрировали данного преимущества по сравнению с традиционным методом раздавливания [31].

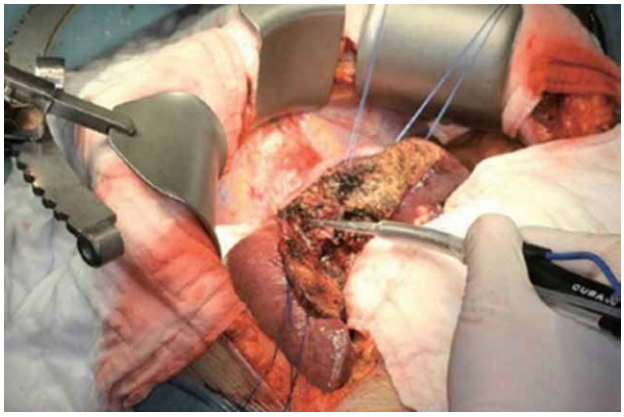


Рис. 8. *Для пересечения парнихимы печени используется кавитационный ультразвуковой хирургический аспиратор (CUSA). Данная техника позволяет четко определить место пересечения, но не дает коагуляцию или гемостаз (используется с разрешения Poon R.T. Современные методы рассечения печени. HPB (Оксфорд) 2007; 9: 166-73)*

Ультразвуковой скальпель (Ethicon Endo-Surgery, Цинциннати, Огайо, США) использует ультразвуковую энергию по аналогичному принципу, представляя собой вибрирующие ультразвуковые ножницы, предназначенные для герметизации и разделения кровеносных сосудов диаметром до 3 мм. Вибрация лезвий со скоростью 55 500 вращений в секунду одновременно

разрезает и коагулирует ткани, вызывая денатурацию белков, а не нагревание, как при обычной электрокоагуляции. Это позволяет получить более точную плоскость поперечного сечения, а также снижает латеральные термические повреждения. Ультразвуковой скальпель находит наиболее эффективное применение во время лапароскопических резекций печени. Нерандомизированное исследование Kim et al. показало, что использование ультразвукового скальпеля уменьшает операционное время, сокращает кровопотерю и потребность в переливании крови, однако же, наряду с прочим, и значительно увеличивает частоту послеоперационного желчеистечения [32].

Герметизирующие средства

Герметизирующие средства помогают в выполнении рассечения паренхимы печени путем герметизации небольших сосудов перед разделением. Такие средства могут быть эффективны при проведении лапароскопических или неанатомических резекций печени. Потенциальное преимущество данного метода заключается в одновременном разделении паренхимы и гемостаза сосудов, что теоретически

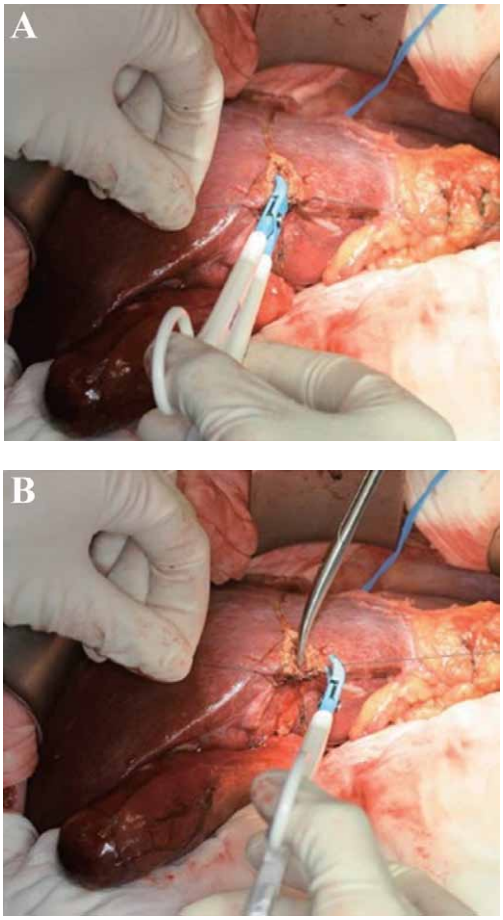


***Рис. 9**. Электролигирующая система LigaSure. A) Обеспечение герметизации сосуда. B) Сосуд рассечен без использования дополнительных зажимов или скоб (используется с разрешения Poon R.T. Современные методы рассечения печени. HPB (Оксфорд) 2007; 9: 166-73)*

может привести к уменьшению времени рассечения. Они обычно используются в сочетании с другими методами или устройствами [33]. Электролигирующая система Ligasure (Covidien, Мэнсфилд, Массачусетс, США) представляет собой биполярное устройство для герметизации сосудов, которое пережимает кровеносные сосуды диаметром до 7 мм путем сочетания давления и энергии для формирования коллагеновой матрицы в стенке сосуда (рис. 9).

На базе единого центра в Японии было проведено рандомизированное исследование, с целью сравнения LigaSure с методом раздавливания, первое было связано со значительно меньшей кровопотерей, более высокой скоростью разреза и меньшим количеством используемых зажимов [34]. Послеоперационное желчеистечение у пациентов, к которым применялась система LigaSure, оказалось в три раза больше (3% против 9%), что не было статистически значимо. Недавно проведенное и более крупное рандомизированное исследование Ikeda и коллег (Япония), не продемонстрировало какого-либо значительного уменьшения времени операции или кровопотери во время пересечения печени по сравнению с методом раздавливания [35]

Герметизирующие средства радиочастотного действия на основе солевого раствора

Герметизирующее средство при рассечениях печени (Salient Surgical Technologies, Портсмут, Нью-Йорк, США, ранее известный как TissueLink) представляет собой средство, запаивающее сосуды, которое связывает радиочастотную энергию с холодным солевым раствором в качестве проводника, раствор проходит через конусообразный наконечник устройства и, таким образом, обеспечивает тупое рассечение паренхимы и гемостатическую герметизацию мелких сосудов на поверхности печени (рис. 10). Более крупные сосуды легко изолируются и могут быть лигированы и разделены в соответствии с показаниями. Непрерывное орошение солевым раствором охлаждает коагулированную поверхность печени и предотвращает значительное обугливание и образование струп. Данная техника также доступна при лапароскопическом применении. Крупнейшее исследование с использованием данного устройства, проводимое Geller et al., показало низкий уровень переливания крови, желчеистечения и общего процента смертности [36]. Данное устройство обычно используется для пересечения сосудов цирротической печени. Личный опыт авторов также показывает, что применение радиочастотного герметизирующего устройства во время операции, в силу его абляционных характеристик, эффективно для получения адекватных хирургических краев, когда метастатические колоректальные опухоли расположены около главных желчных структур. Это оптимальное дополнительное средство, применяемое для резекции опухолей, кото-

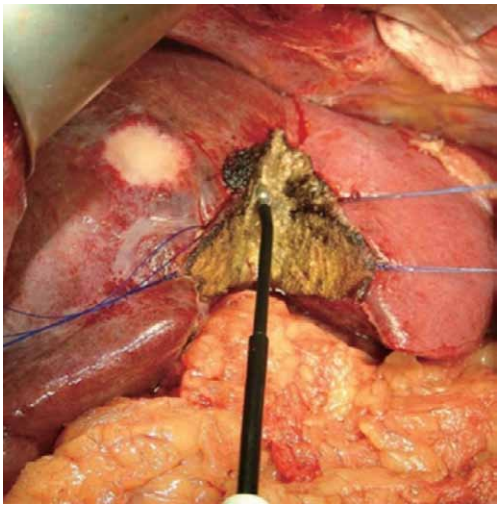


Рис. 10. *Паренхима печени разделяется с помощью герметизирующего средства радиочастотного действия на основе солевого раствора (ранее известного как TissueLink). Это устройство обеспечивает рассечение паренхимы, а также коагуляцию мелких поверхностных сосудов (используется с разрешения Poon R.T. Современные методы резекции печени. HPB (Оксфорд) 2007; 9: 166-73)*

рые обычно считаются неоперабельными вследствие их расположения вблизи основных сосудистых и желчных структур; например, центральные поражения, локализующиеся при бифуркации правой и левой портальных ветвей.

Радиочастотная резекция печени

Данный метод использует радиочастотную энергию для предварительной термокоагуляции паренхимы печени перед рассечением. Радиочастотный зонд (Habib 4X, Angiodynamics, Queensbury, NY, USA) воздействует на паренхиму вдоль плоскости рассечения в течение нескольких секунд и, таким образом, вызывает коагуляционный некроз тканей вокруг зонда (рис. 11). Это приводит к предварительной коагуляции ткани, которую затем можно пересечь скальпелем. Радиочастотная энергия обычно используется для последовательного воздействия на перекрывающиеся сегменты печени для обеспечения адекватного гемостаза. Рандомизированное исследование, проводимое специалистами из Италии, продемонстрировало сравнительный анализ радиочастотной резекции печени и метод раздавливания, в результате чего выяснилось, что более высокая частота послеоперационных осложнений (абсцессы, свищ желчного пузыря, стеноз желчных протоков) наблюдалась в группе пациентов, которым была сделана радиочастотная резекция [37]. Данный метод вызывает больший некроз тканей, по сравнению с другими методами, что может привести к инфекционным осложнениям. Кроме того, теоретически существует возможность термического поражения основных желчных структур. Радиочастотная абляция обычно применяется для удаления неоперабельных опухолей печени. Однако метод не эффективен при опухолях, расположенных рядом с портальными сосудами из-за теплоотвода, вызванного притоком крови. Изменения в паренхиме печени, в этих ситуациях, не значительны, чтобы вызвать коагуляционный некроз опухоли.

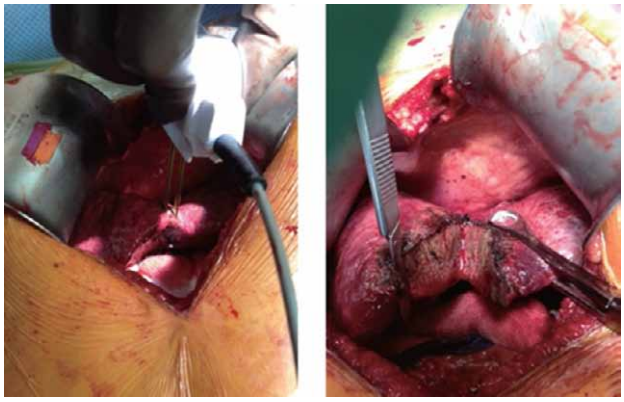


Рис. 11. *Радиочастотная резекция печени. Зонд (слева) вставляется в паренхиму вдоль выбранной линии разреза для последовательного воздействия на перекрывающиеся сегменты. Предварительно коагулированную ткань затем можно разделить скальпелем (справа) (предоставлено Angio Dynamics)*

Метод водоструйной диссекции

В данном методе используется струя воды под высоким давлением, разделяющая ткань печени и избирательно изолирующая небольшие сосудистые и желчные структуры, тем самым уменьшая кровопотерю. Далее, эти сосуды и протоки лигируются и разделяются по отдельности в соответствии с показаниями. Именно второй необходимый этап разделения несет ряд недостатков по сравнению с другими методами, при которых выполняется одновременный разрез и гемостаз. Тем не менее, точное обозначение плоскости разреза (рис. 12), создаваемое водоструйным диссектором (ERBEJET 2, ERBE USA Inc., Marietta, Джорджия, США), может оказаться эффективным при воздействии на магистральные сосуды, особенно в случае тесно прилегающих опухолей. Кроме того,

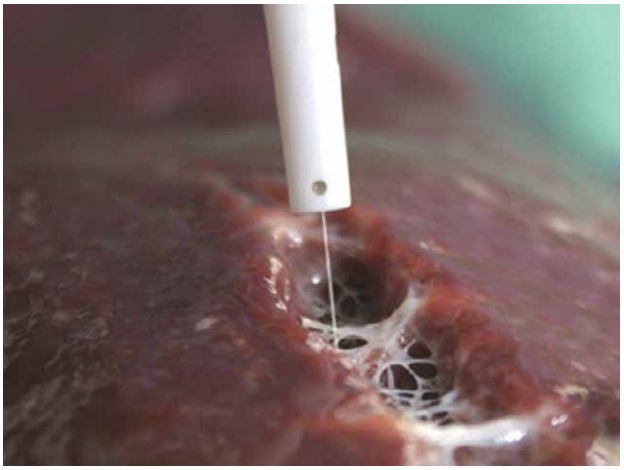


Рис. 12. *Увеличенное изображение водоструйного диссектора (предоставлено ERBE США)*

данная техника не несет термотравмы окружающих тканей. Rau et al. провели серию операций (350 резекций печени), выполненных исключительно с помощью водоструйного диссектора, в которых им удалось снизить кровопотерю, необходимость в переливании крови и использовании метода Прингла отсутствовала, а также время резекции, по сравнению с CUSA или методом тупой диссекции, было сокращено [38]. Данные рандомизированных исследований, однако, не показали аналогичного преимущества [26, 28, 39].

Расчет объема печени (волюметрия) и эмболизация воротной вены

Резекция печени является эффективным методом лечения первичных злокачественных новообразований (например, гепатоцеллюлярной карциномы, холангиокарциномы) и метастатических опухолей печени (например, колоректальной карциномы, нейроэндокринной опухоли). Во многих клинических ситуациях резекция печени, по мере возможности, демонстрирует наилучшие результаты в отношении продолжительности жизни пациентов после операции. Однако пределы резекции определяются вероятностью остающегося функционального объема печени с адекватным сосудистым притоком, венозным оттоком и отделением желчи (рис. 13).

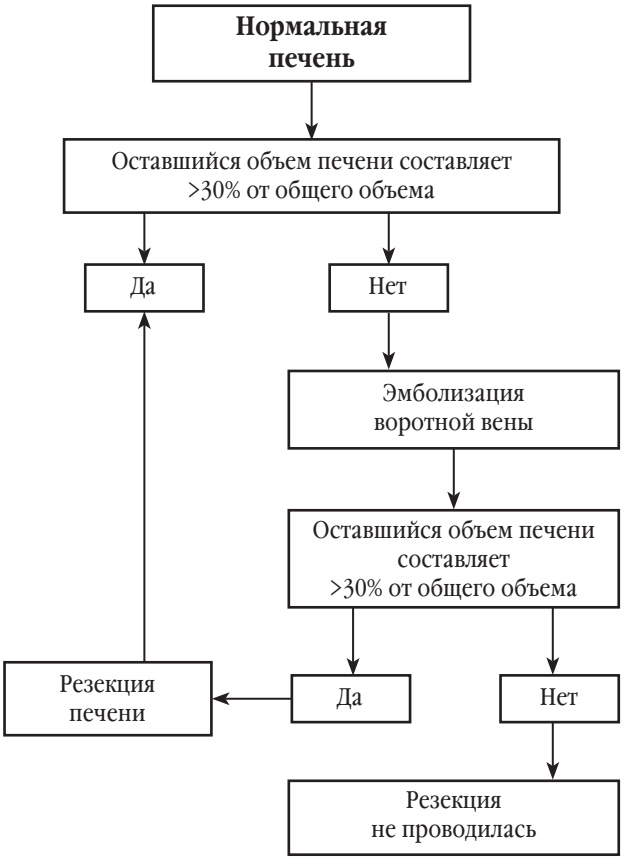


Рис. 13. *Тактика отбора больных на эмболизацию воротной вены (схема)*

Общепринятый минимальный процент остающегося объема печени (FLR) варьируется от 20 до 25 процентов для нормальной печени и до >40 процентов для цирротической печени [1–3]. Если объем FLR считается небезопасным или маргинальным, используются дополнительные или альтернативные методы для обеспечения адекватного объема печени после резекции, что включает поэтапную резекцию, ассоциированное разделение печени, перевязку воротной вены для проведения поэтапной гепатэктомии, комбинированную процедуру, которая сочетает резекцию печени с методами абляции, а также методы окклюзии ветви воротной вены, такие как дооперационная перевязка (PVL) или эмболизация (PVE) воротной вены (см. рис. 14).

Дооперационная эмболизация воротной вены (PVE) – это селективная облитерация портального кровотока в соответствующей доли печени за несколько недель до планируемой резекции. PVE приводит к гипертрофии прогнозируемого FLR. Дооперационная PVE является важнейшей дополнительной процедурой к основной резекции печени, особенно при правосторонних опухолях, и может позволить провести более обширную резекцию или поэтапную двустороннюю резекцию [4–10]. Далее представлены показания, противопоказания, методы PVE и сравнение PVE с другими методами.

Известно, что паренхима печени обладает замечательной способностью к регенерации, а пролиферация клеток возможна в условиях гуморальной регуляции. Регуляторами являются различные метаболиты, полипептиды и гормоны. Известно, что такие агенты могут быть обнаружены в кровотоке воротной вены (рис. 15).

Цель PPVE – вызвать атрофию паренхимы печени, пораженной опухолью, и компенсаторную гипертрофию нездоровой паренхимы, увеличивая вероятность резекции первичной опухоли, а также метастазов.

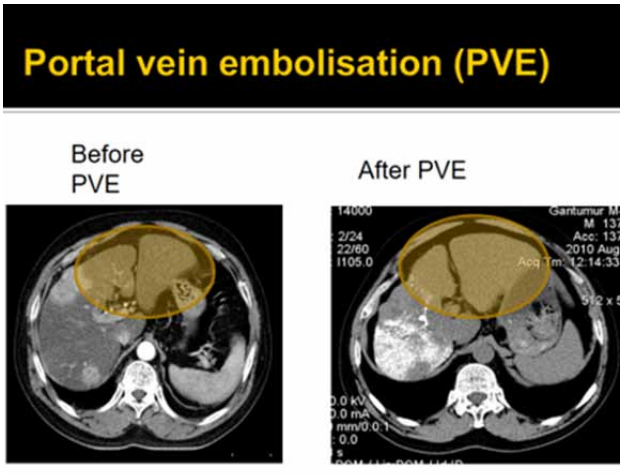


Рис. 15. *Результат эмболизации воротной вены*

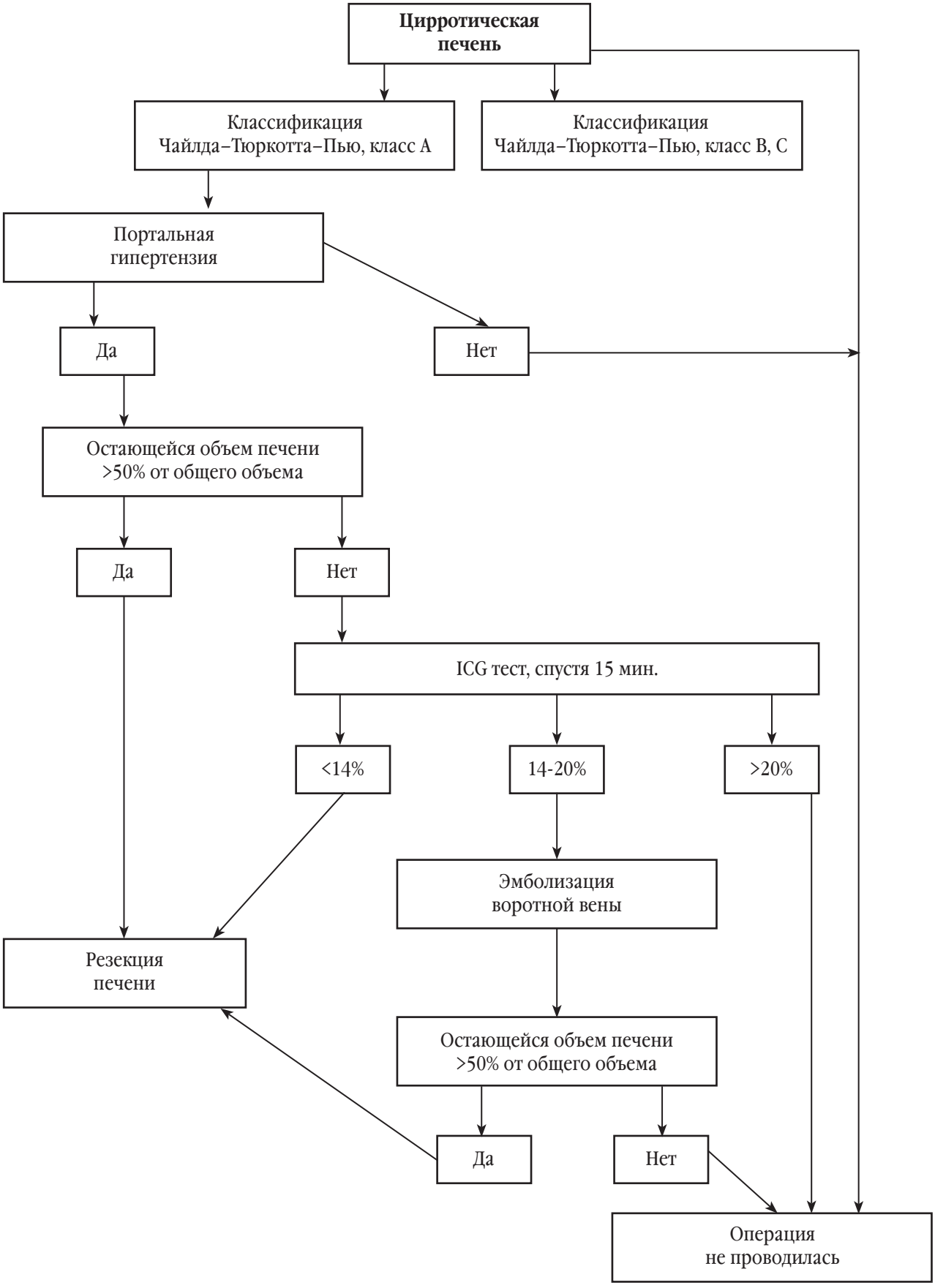


Рис. 14. *Показания к эмболизации воротной вены*

Транскатетерная артериальная химиоэмболизация

Транскатетерная артериальная химиоэмболизация (TACE) включает введение химиотерапевтического агента (например, доксорубицина, митомицина С и/или цисплатина) в печеночную артерию с последующей ее эмболизацией. Поскольку опухоли печени преимущественно получают кровоснабжение из печеночной артерии, окклюзия этой артерии вызывает селективную ишемию опухоли и усиливает цитотоксичность химиотерапевтического агента. Два проспективных исследования и метаанализа, о которых сообщалось ранее, показали существенную продолжительность жизни после проведения TACE при неоперабельных ГЦК [7]. Однако не было четких доказательств того, что неоадъювантная терапия TACE продлевают общую выживаемость или безресидивную выживаемость после резекции ГЦК.

Комбинация процедур TACE и PVE

Предполагается, что последовательное стандартизированное выполнение дооперационных процедур TACE и PVE увеличивает степень гипертрофии и частоту резекций, главным образом за счет уменьшения притока артериальной крови к печени, которое впоследствии подвергается действию PVE, путем прерывания сети артериопортальных шунтов, отрицательно влияющих на регенерацию, а также благодаря сильному противораковому эффекту на ГЦК (рис. 16), что предотвращает прогрессирование опухоли в период между PVE и резекцией и усиливает эффект от PVE путем эмболизации артериопортальных шунтов.

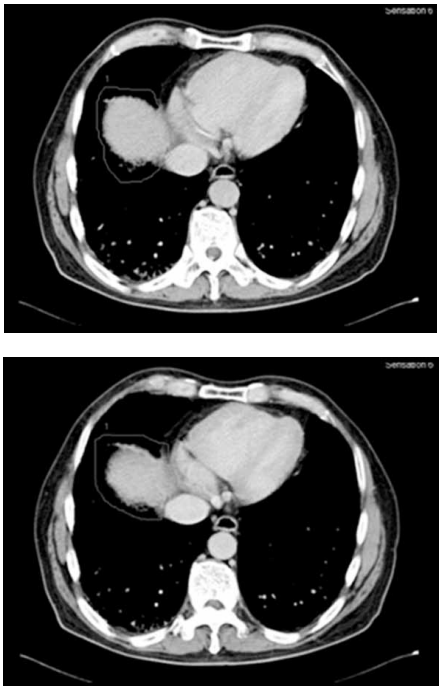


Рис. 16. *Результат транскатетерной артериальной химиоэмболизации и эмболизации воротной вены*

Радиочастотная абляция

Радиочастотная абляция (РЧА) является альтернативной терапией в лечении гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и метастазов печени, в тех случаях, когда отсутствует возможность проведения резекции или трансплантации без риска отторжения. Преимущество РЧА заключается в том, что это малоинвазивная процедура с относительно низким риском осложнений при лечении очаговых поражений печени (рис. 17).

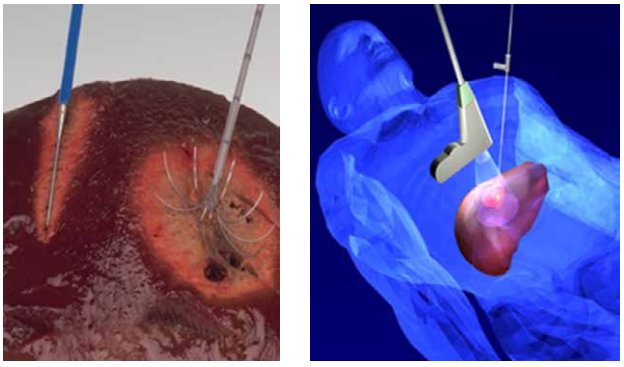


Рис. 17. *Радиочастотная абляция (РЧА)*

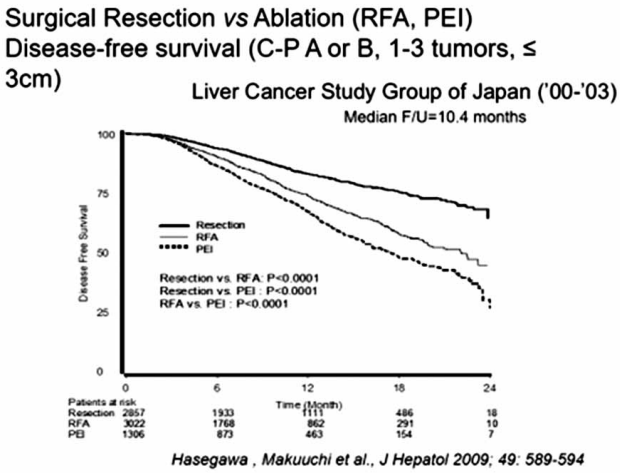


Рис. 18. *Результат хирургической резекции в сравнении с абляцией (РЧА, ЧЭИ), безрецидивная выживаемость*

Сравнительный анализ хирургической резекции и абляции

Безрецидивная выживаемость (С–Р А или В, опухоли 1–3, ≤3 см);

Группа по исследованию рака печени (Япония);

Средняя продолжительность наблюдения = 10,4 мес.

Термины, указанные в графике:

Disease Free Survival – безрецидивная выживаемость.

Resection – резекция.

RFA – радиочастотная абляция.

PEI – чрескожная инъекция этанола.

Resection vs. RFA: P<0,0001– резекция в сравнении с RFA.

Resection vs. PEI: P<0,0001 – резекция в сравнении с PEI.

RFA vs PEI: P<0,0001 – RFA в сравнении с PEI.

Patients at risk – пациенты группы риска.

PB – панкреатобилиарный.

Time (month) – срок (месяц).

Данный предварительный анализ предполагает, что хирургическая резекция может обеспечить меньшую частоту рецидивов по сравнению с RFA или PEI у пациентов с ГЦК (рис. 19, 20).

Техника резекции путем выделения глиссоновой ножки печени при обширной гепатэктомии

Бисмут Г. (Bismuth) ранее описал два основных метода проведения правосторонней гепатэктомии [51]. Одним из них является так называемый метод управляемой гепатэктомии, а другой описывает выделение глиссоновой ножки правой доли печени после рассечения. Метод управляемой гепатэктомии был описан Лорта-Джейкобом [52] (Lortat-Jacob); однако Фостер и Берман (Foster and Berman), в своей книге «Солидные опухоли печени», упоминают, что в 1949 году Хонджо (Honjo) (Япония) провел анатомическую правостороннюю гепатэктомию, которая включала разделение правой печеночной артерии, правой воротной вены и правого печеночного протока в области ворот печени [53, 54]. Другая процедура была описана Lin et al. [55] (Тайвань), Tung и Quang [56] (Вьетнам), которые сначала рассекали паренхиму печени, а затем приближались к правой глиссоновой ножке печени. Бисмут (Bismuth) объединил эти два метода в одну процедуру гепатэктомии. Процедура, описанная Lin et al., а также Tung и Quang может рассматриваться как метод переднего доступа при правосторонней гепатэктомии. В 1984 году Такасаки и соавт. (Takasaki et al.) впервые сообщил о переднем доступе к обширной опухоли, находящейся в правой доле печени [57]. Он указал, что приносящие сосуды были перевязаны и разделены. Рассечение печени должно быть выполнено перед мобилизацией правой доли печени, чтобы избежать манипуляций при удалении опухоли. Однако Takasaki et al. не удалось представить описание данной процедуры на английском языке. Ozawa описал метод переднего доступа как способ предупреждения длительной ротации и смещения долей печени, которые приводят к нарушению афферентного и эфферентного кровотока [58]. Lai et al. описал данный метод на английском языке в 1996 году [59]. Мобилизация правой доли печени при правосторонней гепатэктомии иногда представляет сложность вследствие обширной опухоли и массивного кровотечения, а также ятрогенного надрыва опухоли. При проведении манипуляций в ходе удаления опухоли, происходит интраоперационное распространение опухолевых клеток. Liu et al. показали, что метод переднего доступа улучшает

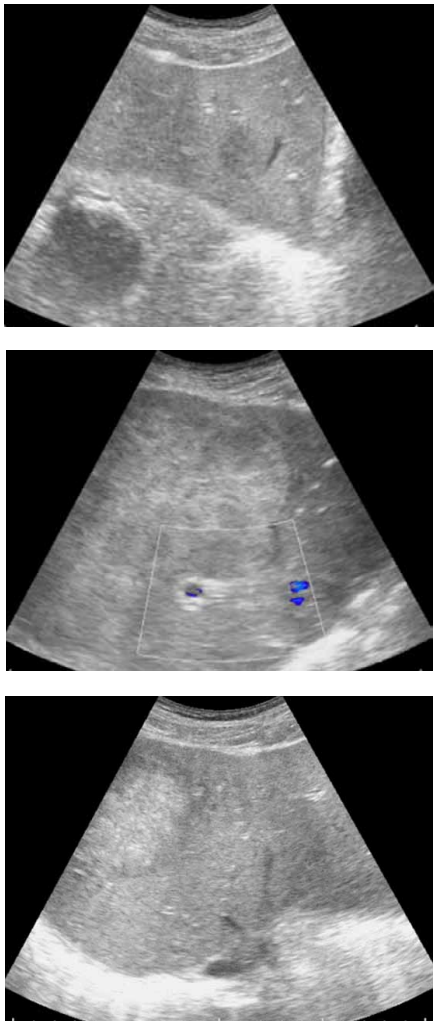


Рис. 19. *УЗИ при терапии радиочастотной абляцией*

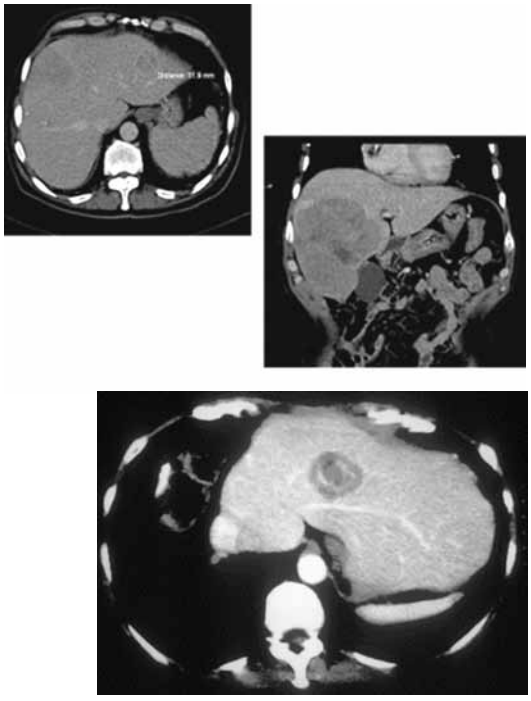


Рис. 20. *МСКТ при терапии радиочастотной абляцией*

исход операции и доказали его эффективность при правосторонней гепатэктомии [60, 61].

Данная процедура является безопасным и эффективным методом лечения обширной опухоли в правой доле печени по сравнению с традиционным подходом. Хирурги должны уметь применять данную технику при проведении правосторонней гепатэктомии.

Заключение

За последние 2 года послеоперационная смертность после резекции печени снизилась с 5,4% до 3% (включая пациентов с циррозом печени), вследствие возросшего внимания к безопасности пациента. Однако место для положительной динамики в этой области все же остается. Из-за сложности операций на печени данный подход должен осуществляться в специализированных учреждениях, которые не только проводят такие операции на постоянной основе, но и обучают принципам малоинвазивной хирургии. В нашу эпоху, когда приоритет отдается уменьшению расходов в области медицины, сравнение затрат и результатов различных методов резекции печени играет важную роль в терапии таких пациентов.

Список литературы

1. *Blumgart L.H., Belghiti J.* Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas // 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2007.
2. *Skandalakis J.E., Skandalakis L.J., Skandalakis P.N., Mirilas P.* Hepatic surgical anatomy // Surg Clin North Am. – 2004. – Vol. 84. – P. 413–435.viii.
3. *Bismuth H.* Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver // World J Surg. – 1982. – Vol. 6. – P. 3–9.
4. *Couinaud C.* Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation // Dig Surg. – 1999. – Vol. 16. – P. 459–467.
5. *Strasberg S.M.* Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system // J Hepatobiliary Pancreat Surg. – 2005. – Vol. 12. – P. 351–355.
6. *Vauthey J.N., Pawlik T.M., Ribero D. et al.* Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases // J Clin Oncol. – 2006. – Vol. 24. – P. 2065–2072.
7. *Gold J.S., Are C., Kornprat P. et al.* Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients // Ann Surg. – 2008. – Vol. 247. – P. 109–117.
8. *Van der Pool A.E., Lalmahomed Z.S., de Wilt J.H., Eggermont A.M., Ijzermans J.M., Verhoef C.* Local treatment for recurrent colorectal hepatic metastases after partial hepatectomy // J Gastrointest Surg. – 2009. – Vol. 13. – P. 890–895.
9. *Lalmahomed Z.S., Ayez N., van der Pool A.E., Verheij J., IJzermans J.N., Verhoef C.* Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: is there a difference in surgical and oncological outcome? // World J Surg. – 2011. – Vol. 35. – P. 656–661.
10. *Sarpel U., Bonavia A.S., Grucela A., Roayaie S., Schwartz M.E., Labow D.M.* Does anatomic versus nonanatomic resection affect recurrence and survival in patients undergoing surgery for colorectal liver metastasis? // Ann Surg Oncol. – 2009. – Vol. 16. – P. 379–384.
11. *Zorzi D., Mullen J.T., Abdalla E.K. et al.* Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases // J Gastrointest Surg. – 2006. – Vol. 10. – P. 86–94.
12. *Finch R.J., Malik H.Z., Hamady Z.Z. et al.* Effect of type of resection on outcome of hepatic resection for colorectal metastases // Br J Surg. – 2007. – Vol. 94. – P. 1242–1248.
13. *Shimada M., Matsumata T., Akazawa K. et al.* Estimation of risk of major complications after hepatic resection // Am J Surg. – 1994. – Vol. 167. – P. 399–403.
14. *Abdalla E.K., Noun R., Belghiti J.* Hepatic vascular occlusion: which technique? // Surg Clin North Am. – 2004. – Vol. 84. – P. 563–585.
15. *Man K., Fan S.T., Ng I.O., Lo C.M., Liu C.L., Wong J.* Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study // Ann Surg. – 1997. – Vol. 226. – P. 704–711, discussion 711–713.
16. *Elias D., Desruennes E., Lasser P.* Prolonged intermittent clamping of the portal triad during hepatectomy // Br J Surg. – 1991. – Vol. 78. – P. 42–44.
17. *Gurusamy K.S., Sheth H., Kumar Y., Sharma D., Davidson B.R.* Methods of vascular occlusion for elective liver resections // Cochrane Database Syst Rev. – 2009. – Vol. 1. – CD007632.
18. *Clavien P.A., Yadav S., Sindram D., Bentley R.C.* Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans // Ann Surg. – 2000. – Vol. 232. – P. 155–162.
19. *Rahbari N.N., Wente M.N., Schemmer P. et al.* Systematic review and meta-analysis of the effect of portal triad clamping on outcome after hepatic resection // Br J Surg. – 2008. – Vol. 95. – P. 424–432.
20. *Huguet C., Gavelli A., Chieco P.A. et al.* Liver ischemia for hepatic resection: where is the limit? // Surgery. – 1992. – Vol. 111. – P. 251–259.
21. *Belghiti J., Noun R., Malafosse R. et al.* Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study // Ann Surg. – 1999. – Vol. 229. – P. 369–375.

22. *Man K., Fan S.T., Ng I.O. et al.* Tolerance of the liver to intermittent pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors // Arch Surg. – 1999. – Vol. 134. – P. 533–539.
23. *Delva E., Barberousse J.P., Nordlinger B. et al.* Hemodynamic and biochemical monitoring during major liver resection with use of hepatic vascular exclusion // Surgery. – 1984. – Vol. 95. – P. 309–318.
24. *Torzilli G., Makuuchi M., Midorikawa Y. et al.* Liver resection without total vascular exclusion: hazardous or beneficial? // An analysis of our experience. Ann Surg. – 2001. – 233. – P. 167–175.
25. *Belghiti J., Noun R., Zante E., Ballet T., Sauvanet A.* Portal triad clamping or hepatic vascular exclusion for major liver resection // A controlled study. Ann Surg. – 1996. – Vol. 224. – P. 155–161.
26. *Lesurtel M., Selzner M., Petrowsky H., McCormack L., Clavien P.A.* How should transection of the liver be performed: a prospective randomized study in 100 consecutive patients: comparing four different transection strategies // Ann Surg. – 2005. – Vol. 242. – P. 814–822, discussion 822–823.
27. *Rahbari N.N., Koch M., Schmidt T. et al.* Meta-analysis of the clamp-crushing technique for transection of the parenchyma in elective hepatic resection: back to where we started? // Ann Surg Oncol. – 2009. – Vol. 16. – P. 630–639.
28. *Gurusamy K.S., Pamecha V., Sharma D., Davidson B.R.* Techniques for liver parenchymal transection in liver resection // Cochrane Database Syst Rev. – 2009. – Vol. 1. – CD006880.
29. *Rahbari N.N., Elbers H., Koch M. et al.* Clamp-crushing versus stapler hepatectomy for transection of the parenchyma in elective hepatic resection (CRUNSH)--a randomized controlled trial (NCT01049607) // BMC Surg. – 2011. – Vol. 11. – P. 22.
30. *Poon R.T.* Current techniques of liver transaction // HPB (Oxford). – 2007. – Vol. 9. – P. 166–173.
31. *Fan S.T., Lai E.C., Lo C.M., Chu K.M., Liu C.L., Wong J.* Hepatectomy with an ultrasonic dissector for hepatocellular carcinoma // Br J Surg. – 1996. – Vol. 83. – P. 117–120.
32. *Kim J., Ahmad S.A., Lowy A.M. et al.* Increased biliary fistulas after liver resection with the harmonic scalpel // Am Surg. – 2003. – Vol. 69. – P. 815–819.
33. *Patrlj L., Tuorto S., Fong Y.* Combined blunt-clamp dissection and LigaSure ligation for hepatic parenchyma dissection: postcoagulation technique // J Am Coll Surg. – 2010. – Vol. 210. – P. 39–44.
34. *Saiura A., Yamamoto J., Koga R. et al.* Usefulness of LigaSure for liver resection: analysis by randomized clinical trial // Am J Surg. – 2006. – Vol. 192. – P. 41–45.
35. *Ikeda M., Hasegawa K., Sano K. et al.* The vessel sealing system (LigaSure) in hepatic resection: a randomized controlled trial // Ann Surg. – 2009. – Vol. 250. – P. 199–203.
36. *Geller D.A., Tsung A., Maheshwari V., Rutstein L.A., Fung J.J., Marsh J.W.* Hepatic resection in 170 patients using saline-cooled radiofrequency coagulation // HPB (Oxford). – 2005. – Vol. 7. – P. 208–213.
37. *Lupo L., Gallerani A., Panzera P., Tandoi F., Di Palma G., Memeo V.* Randomized clinical trial of radiofrequency-assisted versus clamp-crushing liver resection // Br J Surg. – 2007. – Vol. 94. – P. 287–291.
38. *Rau H.G., Duessel A.P., Wurzbacher S.* The use of water-jet dissection in open and laparoscopic liver resection // HPB (Oxford). – 2008. – Vol. 10. – P. 275–280.
39. *Pamecha V., Gurusamy K.S., Sharma D., Davidson B.R.* Techniques for liver parenchymal transection: a meta-analysis of randomized controlled trials // HPB (Oxford). – 2009. – Vol. 11. – P. 275–281.
40. *Schemmer P., Bruns H., Weitz J., Schmidt J., Büchler M.W.* Liver transection using vascular stapler: a review // HPB (Oxford). – 2008. – Vol. 10. – P. 249–252.
41. *Schemmer P., Friess H., Dervenis C. et al.* The use of endo-GIA vascular staplers in liver surgery and their potential benefit: a review // Dig Surg. – 2007. – Vol. 24. – P. 300–305.
42. *Reddy S.K., Barbas A.S., Gan T.J., Hill S.E., Roche A.M., Clary B.M.* Hepatic parenchymal transection with vascular staplers: a comparative analysis with the crush-clamp technique // Am J Surg. – 2008. – Vol. 196. – P. 760–767.
43. *Nguyen K.T., Geller D.A.* Laparoscopic liver resection – current update // Surg Clin North Am. – 2010. – Vol. 90. – P. 749–760.
44. *Nguyen K.T., Gamblin T.C., Geller D.A.* World review of laparoscopic liver resection – 2,804 patients // Ann Surg. – 2009. – Vol. 250. – P. 831–841.
45. *Giulianotti P.C., Sbrana F., Coratti A. et al.* Totally robotic right hepatectomy: surgical technique and outcomes // Arch Surg. – 2011. – Vol. 146. – P. 844–850.
46. *Hata S., Imamura H., Aoki T. et al.* Value of visual inspection, bimanual palpation, and intraoperative ultrasonography during hepatic resection for liver metastases of colorectal carcinoma // World J Surg. – 2011. – Vol. 35. – P. 2779–2787.
47. *Cervone A., Sardi A., Conaway G.L.* Intraoperative ultrasound (IOUS) is essential in the management of metastatic colorectal liver lesions // Am Surg. – 2000. – Vol. 66. – P. 611–615.
48. *Hirokawa F., Hayashi M., Miyamoto Y. et al.* Re-evaluation of the necessity of prophylactic drainage after liver resection // Am Surg. – 2011. – Vol. 77. – P. 539–544.
49. *Aldameh A., McCall J.L., Koea J.B.* Is routine placement of surgical drains necessary after elective hepatectomy? // Results from a single institution. J Gastrointest Surg. – 2005. – Vol. 9. – P. 667–671.
50. *Gurusamy K.S., Samraj K., Davidson B.R.* Routine abdominal drainage for uncomplicated liver resection // Cochrane Database Syst Rev. – 2007. – Vol. 3. – CD006232.
51. *Bruix J., Llovet J.M.* Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma // Hepatology. – 2002. – Vol. 35. – P. 519–524.

52. *Arii S., Yamaoka Y., Futagawa S., Inoue K., Kobayashi K., Kojiro M. et al.* Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan // The Liver Cancer Study Group of Japan. Hepatology. – 2000. – Vol. 32. – P. 1224–1229.

53. The Liver Cancer Study Group of Japan. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. 4th ed. Tokyo: Kanehara & Co., Ltd. – 2000. – P. 11.

54. *Makuuchi M., Kokudo N.* Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the first evidence based guidelines from Japan // World J Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12. – P. 828–829.

55. *Rossi S., Di Stasi M., Buscarini E., Quaretti P., Garbagnati F., Squassante L. et al.* Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer // Am J Roentgenol. – 1996. – Vol. 167. – P. 759–768.

56. *Livraghi T., Goldberg S.N., Lazzaroni S., Meloni F., Solbiati L., Gazelle G.S.* Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection // Radiology. – 1999. – Vol. 210. – P. 655–661.

57. *Curley S., Izzo F., Lee M.E., Vauthey J.N., Paolo V.* Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis // Ann Surg. – 2000. – Vol. 232. – P. 381–391.

58. *Tateishi R., Shiina S., Teratani T., Obi S., Sato S., Koike Y. et al.* Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: an analysis of 1000 cases // Cancer. – 2005. – Vol. 103. – P. 1201–1209.

59. *Lencioni R.A., Allgaier H.P., Cioni D., Olschewski M., Deibert P., Crocetti L. et al.* Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection // Radiology. – 2003. – Vol. 228. – P. 235–240.

60. *Shiina S., Teratani T., Obi S., Sato S., Tateishi R., Fujishima T. et al.* A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 129. – P. 122–130.

61. *Bruix J., Sherman M.* Management of hepatocellular carcinoma // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – P. 1208–1236.

62. *Huang G.T., Lee P.H., Tsang Y.M., Lai M.Y., Yang P.M., Hu R.H. et al.* Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study // Ann Surg. – 2005. – Vol. 242. – P. 36–42.

63. *Chen M.S., Li J.Q., Zheng Y., Guo R.P., Liang H.H., Zhang Y.Q. et al.* A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma // Ann Surg. – 2006. – Vol. 243. – P. 321–328.

64. *Hasegawa K., Kokudo N., Makuuchi M.* Surgery or ablation for hepatocellular carcinoma // Ann Surg. – 2008. – Vol. 247. – P. 557–558.

65. *Ishii H., Okada S., Nose H., Okusaka T., Yoshimori M., Takayama T. et al.* Local recurrence of hepatocellular carcinoma after parcutaneous ethanol injection // Cancer. – 1996. – Vol. 77. – P. 1792–1796.

66. *Llovet J.M., Vilana R., Bru C., Bianchi L., Salmeron J.M., Boix L. et al.* Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma // Hepatology. – 2001. – Vol. 33. – P. 1124–1129.

67. *Livraghi T., Goldberg S.N., Lazzaroni S., Meloni F., Ierace T., Solbiati L. et al.* Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions // Radiology. – 2000. – Vol. 214. – P. 761–768.

68. *Poon R.T.P., Ng K.K.C., Lam C.M., Ai V., Yuen J., Fan S.T.* Effectiveness of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinomas larger than 3 cm in diameter // Arch Surg. – 2004. – Vol. 139. – P. 281–287.

References

1. *Blumgart L.H., Belghiti J.* Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2007.

2. *Skandalakis J.E., Skandalakis L.J., Skandalakis P.N., Mirilas P.* Hepatic surgical anatomy. Surg Clin North Am. 2004; 84: 413-435.viii.

3. *Bismuth H.* Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. World J Surg. 1982; 6: 3-9. doi: 10.1007/bf01656368.

4. *Couinaud C.* Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. Dig Surg. 1999; 16: 459-467.

5. *Strasberg S.M.* Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2005; 12: 351-355. doi: 10.1007/s00534-005-0999-7.

6. *Vauthey J.N., Pawlik T.M., Ribero D. et al.* Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol. 2006; 24: 2065-2072.

7. *Gold J.S., Are C., Kornprat P. et al.* Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients. Ann Surg. 2008; 247: 109-117.

8. *Van der Pool A.E., Lalmahomed Z.S., de Wilt J.H., Eggermont A.M., Ijzermans J.M., Verhoef C.* Local treatment for recurrent colorectal hepatic metastases after partial hepatectomy. J Gastrointest Surg. 2009; 13: 890-895. doi: 10.1007/s11605-008-0794-2.

9. *Lalmahomed Z.S., Ayez N., van der Pool A.E., Verheij J., IJzermans J.N., Verhoef C.* Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: is there a difference in surgical and oncological outcome? World J Surg. 2011; 35: 656-661.

10. *Sarpel U., Bonavia A.S., Grucela A., Roayaie S., Schwartz M.E., Labow D.M.* Does anatomic versus nonanatomic resection affect recurrence and survival in patients undergoing surgery for colorectal liver metastasis? Ann Surg Oncol. 2009; 16: 379-384.

11. *Zorzi D., Mullen J.T., Abdalla E.K. et al.* Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. J Gastrointest Surg. 2006; 10: 86-94. doi: 10.1016/j.gassur.2005.07.022.
12. *Finch R.J., Malik H.Z., Hamady Z.Z. et al.* Effect of type of resection on outcome of hepatic resection for colorectal metastases. Br J Surg. 2007; 94: 1242-1248.
13. *Shimada M., Matsumata T., Akazawa K. et al.* Estimation of risk of major complications after hepatic resection. Am J Surg. 1994; 167: 399-403.
14. *Abdalla E.K., Noun R., Belghiti J.* Hepatic vascular occlusion: which technique? Surg Clin North Am. 2004; 84: 563-585. doi: 10.1016/S0039-6109(03)00231-7.
15. *Man K., Fan S.T., Ng I.O., Lo C.M., Liu C.L., Wong J.* Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study. Ann Surg. 1997; 226: 704-711, discussion 711-713.
16. *Elias D., Desruennes E., Lasser P.* Prolonged intermittent clamping of the portal triad during hepatectomy. Br J Surg. 1991; 78: 42-44.
17. *Gurusamy K.S., Sheth H., Kumar Y., Sharma D., Davidson B.R.* Methods of vascular occlusion for elective liver resections. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (1): CD007632. doi: 10.1002/14651858.CD007632.
18. *Clavien P.A., Yadav S., Sindram D., Bentley R.C.* Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. Ann Surg. 2000; 232: 155-162.
19. *Rahbari N.N., Wente M.N., Schemmer P. et al.* Systematic review and meta-analysis of the effect of portal triad clamping on outcome after hepatic resection. Br J Surg. 2008; 95: 424-432. doi: 10.1002/bjs.6141.
20. *Huguet C., Gavelli A., Chieco P.A. et al.* Liver ischemia for hepatic resection: where is the limit? Surgery. 1992; 111: 251-259.
21. *Belghiti J., Noun R., Malafosse R. et al.* Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study. Ann Surg. 1999; 229: 369-375.
22. *Man K., Fan S.T., Ng I.O. et al.* Tolerance of the liver to intermittent pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors. Arch Surg. 1999; 134: 533-539. doi: 10.1001/archsurg.134.5.533.
23. *Delva E., Barberousse J.P., Nordlinger B. et al.* Hemodynamic and biochemical monitoring during major liver resection with use of hepatic vascular exclusion. Surgery. 1984; 95: 309-318.
24. *Torzilli G., Makuuchi M., Midorikawa Y. et al.* Liver resection without total vascular exclusion: hazardous or beneficial? An analysis of our experience. Ann Surg. 2001; 233: 167-175.
25. *Belghiti J., Noun R., Zante E., Ballet T., Sauvanet A.* Portal triad clamping or hepatic vascular exclusion for major liver resection. A controlled study. Ann Surg. 1996; 224: 155-161.
26. *Lesurtel M., Selzner M., Petrowsky H., McCormack L., Clavien P.A.* How should transection of the liver be performed: a prospective randomized study in 100 consecutive patients: comparing four different transection strategies. Ann Surg. 2005; 242: 814-822, discussion 822-823.
27. *Rahbari N.N., Koch M., Schmidt T. et al.* Meta-analysis of the clamp-crushing technique for transection of the parenchyma in elective hepatic resection: back to where we started? Ann Surg Oncol. 2009; 16: 630-639.
28. *Gurusamy K.S., Pamecha V., Sharma D., Davidson B.R.* Techniques for liver parenchymal transection in liver resection. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (1): CD006880. doi: 10.1002/14651858.CD006880.pub2.
29. *Rahbari N.N., Elbers H., Koch M. et al.* Clamp-crushing versus stapler hepatectomy for transection of the parenchyma in elective hepatic resection (CRUNSH)--a randomized controlled trial (NCT01049607). BMC Surg. 2011; 11: 22.
30. *Poon R.T.* Current techniques of liver transection. HPB (Oxford). 2007; 9: 166-173. doi: 10.1080/13651820701216182.
31. *Fan S.T., Lai E.C., Lo C.M., Chu K.M., Liu C.L., Wong J.* Hepatectomy with an ultrasonic dissector for hepatocellular carcinoma. Br J Surg. 1996; 83: 117-120.
32. *Kim J., Ahmad S.A., Lowy A.M. et al.* Increased biliary fistulas after liver resection with the harmonic scalpel. Am Surg. 2003; 69: 815-819.
33. *Patrlj L., Tuorto S., Fong Y.* Combined blunt-clamp dissection and LigaSure ligation for hepatic parenchyma dissection: postcoagulation technique. J Am Coll Surg. 2010; 210: 39-44. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.09.035.
34. *Saiura A., Yamamoto J., Koga R. et al.* Usefulness of LigaSure for liver resection: analysis by randomized clinical trial. Am J Surg. 2006; 192: 41-45.
35. *Ikeda M., Hasegawa K., Sano K. et al.* The vessel sealing system (LigaSure) in hepatic resection: a randomized controlled trial. Ann Surg. 2009; 250: 199-203.
36. *Geller D.A., Tsung A., Maheshwari V., Rutstein L.A., Fung J.J., Marsh J.W.* Hepatic resection in 170 patients using saline-cooled radiofrequency coagulation. HPB (Oxford). 2005; 7: 208-213. doi: 10.1080/13651820510028945.
37. *Lupo L., Gallerani A., Panzera P., Tandoi F., Di Palma G., Memeo V.* Randomized clinical trial of radiofrequency-assisted versus clamp-crushing liver resection. Br J Surg. 2007; 94: 287-291.
38. *Rau H.G., Duessel A.P., Wurzbacher S.* The use of water-jet dissection in open and laparoscopic liver resection. HPB (Oxford). 2008; 10: 275-280.
39. *Pamecha V., Gurusamy K.S., Sharma D., Davidson B.R.* Techniques for liver parenchymal transection: a meta-analysis of randomized controlled trials. HPB (Oxford). 2009; 11: 275-281. doi: 10.1111/j.1477-2574.2009.00057.x.
40. *Schemmer P., Bruns H., Weitz J., Schmidt J., Büchler M.W.* Liver transection using vascular stapler: a review. HPB (Oxford). 2008; 10: 249-252.
41. *Schemmer P., Friess H., Dervenis C. et al.* The use of endo-GIA vascular staplers in liver surgery and their potential benefit: a review. Dig Surg. 2007; 24: 300-305. doi: 10.1159/000103662.

42. *Reddy S.K., Barbas A.S., Gan T.J., Hill S.E., Roche A.M., Clary B.M.* Hepatic parenchymal transection with vascular staplers: a comparative analysis with the crush-clamp technique. Am J Surg. 2008; 196: 760-767.

43. *Nguyen K.T., Geller D.A.* Laparoscopic liver resection--current update. Surg Clin North Am. 2010; 90: 749-760. doi: 10.1016/j.suc.2010.04.008.

44. *Nguyen K.T., Gamblin T.C., Geller D.A.* World review of laparoscopic liver resection-2,804 patients. Ann Surg. 2009; 250: 831-841.

45. *Giulianotti P.C., Sbrana F., Coratti A. et al.* Totally robotic right hepatectomy: surgical technique and outcomes. Arch Surg. 2011; 146: 844-850. doi: 10.1001/archsurg.2011.145.

46. *Hata S., Imamura H., Aoki T. et al.* Value of visual inspection, bimanual palpation, and intraoperative ultrasonography during hepatic resection for liver metastases of colorectal carcinoma. World J Surg. 2011; 35: 2779-2787.

47. *Cervone A., Sardi A., Conaway G.L.* Intraoperative ultrasound (IOUS) is essential in the management of metastatic colorectal liver lesions. Am Surg. 2000; 66: 611-615.

48. *Hirokawa F., Hayashi M., Miyamoto Y. et al.* Re-evaluation of the necessity of prophylactic drainage after liver resection. Am Surg. 2011; 77: 539-544.

49. *Aldameh A., McCall J.L., Koea J.B.* Is routine placement of surgical drains necessary after elective hepatectomy? Results from a single institution. J Gastrointest Surg. 2005; 9: 667-671.

50. *Gurusamy K.S., Samraj K., Davidson B.R.* Routine abdominal drainage for uncomplicated liver resection. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (3): CD006232.

51. *Bruix J., Llovet J.M.* Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2002; 35: 519-524. doi: 10.1053/jhep.2002.32089.

52. *Arii S., Yamaoka Y., Futagawa S., Inoue K., Kobayashi K., Kojiro M. et al.* Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. Hepatology. 2000; 32: 1224-1229.

53. The Liver Cancer Study Group of Japan. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. 4th ed. Tokyo: Kanehara & Co., Ltd.; 2000; 11.

54. *Makuuchi M., Kokudo N.* Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the first evidence based guidelines from Japan. World J Gastroenterol. 2006; 12: 828-829. doi: 10.3748/wjg.v12.i5.828.

55. *Rossi S., Di Stasi M., Buscarini E., Quaretti P., Garbagnati F., Squassante L. et al.* Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. Am J Roentgenol. 1996; 167: 759-768.

56. *Livraghi T., Goldberg S.N., Lazzaroni S., Meloni F., Solbiati L., Gazelle G.S.* Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. Radiology. 1999; 210: 655-661.

57. *Curley S., Izzo F., Lee M.E., Vauthey J.N., Paolo V.* Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. Ann Surg. 2000; 232: 381-391.

58. *Tateishi R., Shiina S., Teratani T., Obi S., Sato S., Koike Y. et al.* Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: an analysis of 1000 cases. Cancer. 2005; 103: 1201-1209. doi: 10.1002/cncr.20892.

59. *Lencioni R.A., Allgaier H.P., Cioni D., Olschewski M., Deibert P., Crocetti L. et al.* Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. Radiology. 2003; 228: 235-240.

60. *Shiina S., Teratani T., Obi S., Sato S., Tateishi R., Fujishima T. et al.* A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2005; 129: 122-130. doi: 10.1053/j.gastro.2005.04.009.

61. *Bruix J., Sherman M.* Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2005; 42: 1208-1236.

62. *Huang G.T., Lee P.H., Tsang Y.M., Lai M.Y., Yang P.M., Hu R.H. et al.* Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. Ann Surg. 2005; 242: 36-42.

63. *Chen M.S., Li J.Q., Zheng Y., Guo R.P., Liang H.H., Zhang Y.Q. et al.* A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Ann Surg. 2006; 243: 321-328. doi: 10.1097/01.sla.0000201480.65519.b8.

64. *Hasegawa K., Kokudo N., Makuuchi M.* Surgery or ablation for hepatocellular carcinoma. Ann Surg. 2008; 247: 557-558.

65. *Ishii H., Okada S., Nose H., Okusaka T., Yoshimori M., Takayama T. et al.* Local recurrence of hepatocellular carcinoma after parcutaneous ethanol injection. Cancer. 1996; 77: 1792-1796. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960501)77:9<1792::AID-CNCR6>3.0.CO;2-E.

66. *Llovet J.M., Vilana R., Bru C., Bianchi L., Salmeron J.M., Boix L. et al.* Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2001; 33: 1124-1129.

67. *Livraghi T., Goldberg S.N., Lazzaroni S., Meloni F., Ierace T., Solbiati L. et al.* Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. Radiology. 2000; 214: 761-768. doi: 10.1148/radiology.214.3.r00mr02761.

68. *R.T.P., Ng K.K.C., Lam C.M., Ai V., Yuen J., Fan S.T.* Effectiveness of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinomas larger than 3 cm in diameter. Arch Surg. 2004; 139: 281-287.

© В.В. Бредер, К.К. Лактионов, 2019
УДК 616.36-006.6-085
ББК 55.694.135-5
DOI: 10.31917/2003232

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ (Москва, Россия)

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В.В. Бредер, К.К. Лактионов

SYSTEMIC TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA: PRACTICAL ISSUES AND PERSPECTIVES

В.В. Бредер
Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапии) № 17, НИИ клинической онкологии им. ак. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: vbreder@yandex.ru, SPIN-код: 9846-4360.

К.К. Лактионов
Доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе, и.о. зав. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 17, НИИ клинической онкологии им. ак. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24. SPIN-код: 160970.

V.V. Breder
Doctor of Medicine, Senior Researcher, Medical Oncologist, Department of Medical Oncology (Chemotherapy) № 17, N.N. Trapeznikova Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. 115478, Moscow, Kashirskoe shosse, 24. E-mail: vbreder@yandex.ru. SPIN-code: 9846-4360.

K.K. Laktionov
Doctor of Medicine, Chief of the Department of Medical Oncology (Chemotherapy) № 17, N.N. Trapeznikova Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. 115478, Moscow, Kashirskoe shosse, 24. SPIN-code: 160970.

Возможности лекарственного лечения гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) быстро растут. За последние 2 года несколько клинических исследований продемонстрировали увеличение выживаемости на терапии новыми мультикиназными ингибиторами и блокатором ангиогенеза.

Первые исследования эффективности иммунотерапии рака печени показали возможность достижения выраженного и длительного противоопухолевого эффекта. В настоящем обзоре авторы рассматривают последние достижения лекарственного лечения ГЦР с практической точки зрения оптимального выбора терапии первой и второй линии в различных клинических ситуациях, обсуждают перспективы иммуноонкологических препаратов.

Ключевые слова: *гепатоцеллюлярный рак, мультикиназные ингибиторы, ингибиторы контрольных точек.*

There is a growing list of medications for hepatocellular carcinoma. During the last two years several clinical trials confirmed survival benefit of multi-kinase angiogenesis inhibitors. As a result of pioneering trials an immune checkpoint inhibitors presented immunotherapy as promising liver cancer treatment option with real opportunity for long-lasting objective responses.

This review provides current situation in the field of new therapies of HCC from the point of common medical practice in searching for optimal first and second line treatment decision in different clinical situations and express an opinion on HCC immunotherapy development.

Keywords: *hepatocellular carcinoma, multi-kinase inhibitors, checkpoint inhibitors.*

Как отражение борьбы зла и добра в раке печени есть две новости: плохая и хорошая. Плохая новость: заболеваемость печеночно-клеточным (или гепатоцеллюлярным, ГЦР) раком в мире неуклонно растет [1], так как увеличивается распространенность болезней, поражающих печень. Главными факторами риска развития ГЦР остаются вирусные гепатиты, злоупотребление алкоголем, афлатоксин, ожирение, диабет и курение. Успехи медицины в борьбе с вирусными гепатитами компенсируются быстрым приростом заболеваемости ожирением, сахарным диабетом, сердечно-сосудистой патологией, где нарушения углеводного и липидного обмена часто приводят к развитию жирового гепатоза, стеатогепатита и цирроза печени. Современная медицина не в состоянии остановить рост заболеваемости раком печени и нужно искать более эффективные препараты, способные увеличить выживаемость в наибольшей группе пациентов – при распространенном опухолевом процессе, не подлежащем локальным методам лечения.

Хорошая новость: уже сегодня рекомендации NCCN включают 7 лекарственных препаратов для терапии ГЦР и несколько опций второй линии терапии, увеличивающей выживаемость [2]. Можно надеяться, что по результатам крупных многоцентровых исследований 3-й фазы, скоро появятся эффективные комбинации препаратов. В этом обзоре будут представлены современные возможности лекарственной терапии ГЦР.

Место лекарственного лечения

Лекарственная системная терапия является методом выбора при печеночно-клеточном раке, не подлежащем локальным вариантам лечения [2–4]. Она показана при наличии объективных признаков опухолевого процесса больным ГЦР в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл), при сохранной функции печени (Child-Pugh A). В ряде случаев оправдана системная терапия сорафенибом и при некомпенсированном циррозе Child-Pugh B (≤7 баллов) с повышенной вероятностью развития гипербилирубинемии, энцефалопатии вследствие независимого от лечения ГЦР прогрессирования цирроза печени [5].

В качестве кандидатов на системную терапию рассматриваются не только случаи метастатического заболевания с внепеченочными проявлениями и/ или прогрессировании процесса в печени после применения локальных методов лечения, но и больные, не подлежащие локальным методам лечения (резекции, трансплантации печени, (химио-) эмболизации опухолевых узлов), при внутрипеченочном локализованном раке как терапия ожидания трансплантации печени, в сочетании с различными методами локального лечения. Согласно наиболее распространенной, так называемой Барселонской классификации, это случаи BCLC C распространенная стадия – ГЦР и промежуточной стадии – BCLC B.

Все большее внимание онкологов привлекает промежуточная, или BCLC B, стадия ГЦР: характеризуется значительной клинической гетерогенностью, обусловленной вариациями в количестве и размерах опухолевых узлов и степенью нарушения функции печени. Стадия BCLC B объединяет в себе почти все варианты мультифокального внутрипеченочного опухолевого распространения (кроме: не более 3 очагов ГЦР каждый менее 3 см в диаметре) без макрососудистой инвазии. При соблюдении строгих критериев отбора пациентов химиоэмболизация опухолевых узлов в печени, по сути – паллиативное вмешательство, позволяет несколько увеличить выживаемость и почти в половине случаев получить конечный объективный эффект [6, 7]. Но клиническая целесообразность, где цель химиоэмболизации – увеличение выживаемости – при BCLC B с множественным опухолевым поражением печени или крупных (>10 см) узлах уже неочевидна [6]. Более того, неселективная и повторная массивная химиоэмболизация способна ухудшить течение цирроза, часто осложняется декомпенсацией функций печени и закрывает возможности системной терапии [8].

Первая линия терапии ГЦР

После введения в 2007 году в клиническую практику сорафениба, первого препарата, увеличивавшего выживаемость больных распространенным ГЦР по данным двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [10, 11], возможности терапии значимо возросли. Важно, что теперь распространенный рак печени относится к заболеваниям, подлежащим лекарственному лечению, где целью терапии является увеличение выживаемости.

Сегодня в первой линии терапии зарегистрированы два мультикиназных ингибитора (МКИ) – со-

рафениб и ленватиниб, достоверно увеличивающих выживаемость больных распространенным ГЦР. Результаты рандомизированного исследования REFLECT в 1 линии терапии распространенного ГЦР (дизайн – «non-inferiority») продемонстрировали эффективность ленватиниба сравнимую с сорафенибом [11] (табл. 1).

Медиана ОВ для сравниваемых препаратов достоверно не различалась (ОР 0,92; ДИ 95% (0,79–1,06)). По оценке исследователей, ленватиниб продемонстрировал клинически значимые и достоверно более высокие непосредственные результаты (критерии mRECIST): выживаемость без прогрессирования (ВБП), время до прогрессирования (ВДП), и частота объективных ответов (ЧОО) (ленватиниб/ сорафениб) составили 7,4/3,7 мес., 8,9/3,7 мес. и 24,1/9,2 мес., соответственно.

Следует отметить, что суточная доза ленватиниба при ГЦР зависит от исходного веса пациента: для больных с массой тела ≥60 кг лечение начинается с дозы 12 мг в день однократно, для пациентов с массой <60 кг – с разовой суточной дозы 8 мг.

Клинические исследования МКИ не выявили надежных предикторов эффективности. Однако можно говорить о так называемых «биологических» предикторах лучшей выживаемости – проявлениях токсичности, ассоциированных с применением сорафениба и ленватиниба (диарея, артериальная гипертония, ладонно-подошвенный синдром, протеинурия, гипотироидизм) [11–14]; целесообразно предпринять все меры по коррекции токсичности, в первую очередь – своевременное снижение суточной дозы препарата и продолжить лечение.

Таблица 1.

Сравнительная эффективность сорафениба и ленватиниба в 1-й линии терапии ГЦР [11]

	Сорафениб	**Ленватиниб**
Распространенность опухоли	**Любая распространенность**	**Кроме вовлечения ствола воротной вены, или желчных протоков, и/ или поражение >50% объема печени**
Функция печени (Child-Pugh, CP)	CP A – B (7)	CP A
Общая выживаемость	12,3 мес.	13,6 мес.
Выживаемость без прогрессирования	3,7 мес.	7,4 мес.
Частота объективных ответов (mRECIST), %	9,2	24,1
Переносимость	Ладонно-подошвенный синдром, ≥3 степень – 49%, СНЯ=10%	Артериальная гипертензия, ≥ 3 степень – 57%, СНЯ =18%
Противопоказания	Некомпенсируемая сердечно-сосудистая патология, эпизоды кровотечения из варикозно-расширенных вен. Тяжелая дисфункция печени, тромбоэмболии.	
СНЯ – серьезные нежелательные явления, согласно протоколу.		

Системная терапия и локальные методы терапии распространенного (BCLC B/C) ГЦР

Значительный внутрипеченочный компонент опухолевого процесса часто становится мишенью локального воздействия – химио- или радиоэмболизации, в том числе и при метастатическом процессе в ряде случаев в сочетании с одновременным системным лечением. Несомненно, это чаще всего выполняется при компенсированной функции печени, удовлетворительном общем состоянии пациента и небольшом числе внутрипеченочных очагов – совокупность этих факторов у пациентов, как правило, наблюдается при благоприятном течении ГЦР. В табл. 2 приведены результаты недавно опубликованных исследований системного и локального лечения распространенного ГЦР.

Следует отметить, что изолированная внутрипеченочная прогрессия – рост ранее известных узлов и/ или появление новых очагов – на фоне системной терапии прогностически более благоприятна, чем появление новых внепеченочных метастазов [18]. Поэтому, дополнительное локальное лечение может быть оправдано для контроля внутрипеченочной прогрессии, и, возможно в случаях метастазирующего ГЦР [19].

Вторая линия терапии ГЦР

Достоверно увеличивает выживаемость и рассматривается как лечебная опция для пациентов, имею-

Таблица 2.

Сравнительная эффективность локальных методов лечения распространенного ГЦР и системной терапии сорафенибом

Исследование	SIRveNIB [15]	SARAH [16]	STAH [17]
Дизайн	Радиоэмболизация (n=182) vs. Сорафениб n=178	Радиоэмболизация (n=237) vs. Сорафениб (n=222)	Сорафениб + ТАХЭ (n=169) vs. сорафениб (n=170)
Предшествующее лечение	≤2 сеанса ТАХЭ	после ТАХЭ	≤3 сеанса ТАХЭ
Распространенность ГЦР	BCLC B/C (без внепеченочных)	BCLC B/C	BCLC B/C (без тромбоза магистральных вен, желчных протоков
Общая выживаемость	8,8 мес. vs. 10,0 мес. ОР 1,1; P=0,36	8,0 мес. *vs.* 9,9 мес. ОР, 1,15; P=0,18	12,8 vs. 10,8 мес. ОР 0,91; p=0,290
Частота объективных ответов	23,1% vs. 1,9%	19% vs. 11,6%	60,6% vs. 47,3% p=0,005
Время до прогрессирования	6,4 vs. 5,4 мес. ОР 0,73; P=0,0188	4,1 vs. 3,7 мес. ОР 1,03; p=0,76	5,3 vs. 3,5 мес. ОР 0,67; p=0,003
Серьезные нежелательные явления, степень ≥3 (%)	13 vs. 38	40 vs. 63	33,3 vs. 19,8

щих признаки прогрессирования после 1-й линии лечения, при условии сохранной функции печени (не хуже Child-Pugh A, 5–6 баллов) и удовлетворительном объективном состоянии (ECOG≤1) [2–4]. Несомненно, популяция больных ГЦР – кандидатов для второй линии терапии почти втрое меньше, чем для первой линии, и, как правило, характеризуется более благоприятным течением [20].

Анализ результатов исследования RESORCE впервые показал возможность длительной выживаемости больных ГЦР, получавших 2-ю линию терапии [21]. В сравнении с группой плацебо, медиана продолжительности жизни с момента начала системной терапии сорафенибом, до смерти составила 26 мес. (22,6–28,1) в группе 2-й линии терапии регорафенибом и только 19,2 мес. (16,3–22,8) в группе плацебо [22]. Дополнительный анализ исследования REFLECT для группы больных, получавших 2–3 линию лечения, подтвердил, что при продолжении противоопухолевой терапии после сорафениба/ленватиниба медиана продолжительности жизни с момента начала 1-й линии превышает 2 года [23].

По результатам рандомизированных плацебо-контролируемых исследований регорафениб [21], кабозантиниб [24] и рамуцирумаб [25] зарегистрированы FDA для лечения сорафениб-рефрактерного ГЦР. В табл. 3 приведены основные мишени воздействия препаратов, используемых в лечении печеночно-клеточного рака.

В последних рекомендациях NCCN предлагаются еще несколько возможных вариантов лечения сорафениб-рефрактерного ГЦР [2]. Как вариант терапии

Таблица 3.

Основные молекулярные мишени в терапии ГЦР

Основные молекулярные мишени	VEGFR	PDGFR	RAF	FGFR	KIT	RET	TIE-2	MET	AXL	PD1
сорафениб	x	x	x							
ленватиниб	x	x		x	x	x				
регорафениб	x	x	x	x		x	x			
кабозантиниб	x							x		
рамуцирумаб	VEGFR2 x									
ниволумаб										x
пембролизумаб										x

прогрессирующего ГЦР на ленватинибе в первой линии, основываясь на данных по эффективности терапии в последовательности ленватиниб-сорафениб из исследования REFLECT, предложен сорафениб. Для второй линии терапии по результатам клинических исследований CheckMate-040 [26] и Keynote-224 [27] FDA зарегистрировала также ниволумаб [28] и пембролизумаб [29] – моноклональные антитела к PD-1, ингибиторы контрольных точек иммунитета. Интересно, что основной причиной внесения иммунотерапии в рекомендации второй линии лечения ГЦР, в отсутствие данных по увеличению общей выживаемости, явилась более высокая (14–18%) частота и длительность объективных ответов, при этом медиана выживаемости оказалась неожиданно высокой. Иммунотерапия особенно актуальна для пациентов с признаками непереносимости терапии МКИ.

Табл. 4 предлагает провести непрямое сравнение эффективности вариантов 2-й линии лечения ГЦР. Для препаратов с доказанным позитивным влиянием на ОВ, проявляющих антиангиогенный механизм действия, получены сравнимые данные по эффективности и выживаемости, а для рамуцирумаба выделен и предикативный фактор – АФП ≥400 нг/мл.

Значительно лучше выглядят показатели эффективности иммунотерапии: больше объективных эффектов и выше медиана ОВ. Но прямое сравнение иммунотерапии пембролизумабом с плацебо в исследовании 3-й фазы Keynote-240 не выявило достоверности в медианах ОВ между сравниваемыми группами: полученное значение p=0,0238 оказалось выше заложенного в статистическую гипотезу значения p=0,0174 [30]. Исследовательский анализ чувствительности возможного влияния противоопухолевого лечения (после пембролизумаба – 41,7% пациентов, после плацебо – 47,4% пациентов) после прогрессирования на ОВ указывает на высокую вероятность искажения в пользу плацебо.

С другой стороны, переносимость иммунотерапии при ГЦР – число клинически значимых побочных эффектов 3-й степени и частота прерывания лечения – значимо лучше, чем при применении мультикиназных ингибиторов или рамуцирумаба. Не оправдались также и тревоги о возможной реактивации вирусных гепатитов: иммунотерапия не увеличивает вероятности осложнений и вирусной инфекции и часто сопутствующего цирроза печени [26, 27].

К сожалению, результаты CheckMate-459 – сравнительного исследования иммунотерапии и сорафениба в 1-й линии лечения ГЦР, по заявлению компании BMS, также не выявили значимого влияния ниволумаба на ОВ (ОР, 0,85; *P*=0,0752) [31].

Однако более значимым может оказаться отсутствие известных предикторов эффективности иммунотерапии при ГЦР. Очевидна значительная гетерогенность ГЦР, в том числе и в контексте иммунотерапии [32]. Выделение иммунокомпетентного подтипа ГЦР может помочь реализовать возможности противоопухолевой иммунотерапии у части пациентов. Первые данные позволяют предположить, что к «холодным», или иммуно-независимым опухолям могут относиться случаи ГЦР с активирующими мутациями в каскаде Wnt/CTNNB1 [33]. Подобный предиктор неэффективности иммунотерапии, несомненно, имеет перспективы, но требует дальнейшей валидации.

Системная химиотерапия не увеличивает выживаемости, поэтому применение цитостатиков ограничено случаями ГЦР без цирроза печени и при неэффективности или недоступности МКИ [34]. Известны случаи, когда она позволяет получить объективный эффект, и, даже перевести в операбельное состояние [35]. Химиотерапия ГЦР у больных без цирроза пока остается предметом клинических исследований.

Трудные случаи в лечении ГЦР

На сегодня нет сформированных рекомендаций по лечению редких форм печеночно-клеточного рака, таких как гепатохолангиокарцинома и фиброламеллярная карцинома (ФЛК). Выбирая вариант

Таблица 4.

Непрямое сравнение возможных вариантов 2-й линии терапии ГЦР

параметр	регорафениб	кабозантиниб	рамуцирумаб	ниволумаб	пембролизумаб vs плацебо
Отношение риска смерти	0,63	0,76	0,71	Нет данных	0,781, p=0,0238
Медиана ОВ, мес.	10,7	10,2	8,5	15,6	13,9/10,6
Частота объективных ответов, %	6,6	4	5	14,3	18,3/4,4
Предиктивные факторы	нет	нет	АФП>400 нг/мл	нет	нет
Токсичность ≥3 степени, %	56	68	59	13	18,6/7,5
Прекращение терапии из-за токсичности, %	10	16	10	3	6,5/0,7

терапии смешанной опухоли, мы предполагаем, что она в большей степени схожа с внутрипеченочной холангиокарциномой и начинаем с системной химиотерапии. В случае с ФЛК – опухоли, преимущественно, подростков и лиц молодого возраста, уже сейчас очевидна низкая эффективность иммунотерапии. Есть редкие наблюдения, описывающие хороший противоопухолевый эффект химиотерапии и, иногда, мультикиназных ингибиторов. Остаются актуальными попытки локального, в том числе, хирургического лечения метастатической ФЛК.

К особым клиническим ситуациям следует отнести терапию ГЦР прогрессирующего после трансплантации печени. Прогрессирование рака печени развивается на фоне постоянной иммуносупрессивной терапии (такролимус, микофенолат, стероиды и др.). Противоопухолевое лечение, как правило, сопровождается более выраженной токсичностью [36, 37]. Эффективность и переносимость новых препаратов в лечении прогрессирующего после ортотопической трансплантации печени ГЦР – ленватиниба, кабозантиниба, рамуцирумаба – пока неизвестна. Перспективы иммунотерапии в этой группе ограничиваются самим механизмом действия блокаторов контрольных точек иммунного надзора, направленного на активизацию цитотоксических Т-лимфоцитов, что противоречит необходимой программной иммуносупрессии, и мы можем наблюдать либо активизацию иммунологического надзора и развития реакции отторжения трансплантированной печени, либо неэффективную стимуляцию иммунной системы и дальнейшее прогрессирование [38]. Необходимы клинические исследования в этой специфической когорте больных, которая постепенно увеличивается.

Самая большая категория больных ГЦР, как правило, уже не подлежащая противоопухолевому лечению имеет фоновый некомпенсированный цирроз печени: это пациенты классов В и С по классификации Child-Pugh. В этих случаях неблагоприятное течение цирроза может быстро осложниться фатальной печеночной недостаточностью. Поэтому мультикиназные ингибиторы и рамуцирумаб, как правило, уже не используются при Child-Pugh В из-за плохой переносимости и неочевидного улучшения выживаемости [2–4]. Первый опыт использования при ГЦР иммунотерапии ниволумабом отметил высокую частоту побочных эффектов лечения и относительной редкости развития иммуно-опосредованных реакций и/ или ухудшения (4,1%) функции печени [39]. Можно ли считать достаточным вероятность получения объективного эффекта в 10,2% и медиану выживаемости 7,2 мес. для широкого использования.

Перспективы терапии ГЦР

Своеобразным «холодным душем» для энтузиастов иммунотерапии ГЦР оказались результаты сравнительного исследования CheckMate-459: выживаемость на терапии ниволумабом в первой линии распространенного ГЦР достоверно не отличалась от ОВ на сорафенибе [31]. Не ясно, в какой мере последующая терапия могла исказить результаты исследования. Другая сторона проблемы: можно ли увеличить выживаемость, используя комбинации наиболее эффективных препаратов?

Первые результаты клинических исследований 1-й фазы комбинаций иммунотерапии с МКИ, рамуцирумабом, бевацизумабом показали возможность синергизма противоопухолевого эффекта препаратов разных классов с большей частотой (до 42%) объективных эффектов [40–43]. Объективные эффекты, как правило, были длительными и выживаемость в этой подгруппе больных оказалась существенно выше, чем при стандартной терапии. Возможно, наблюдаемый в некоторых комбинациях синергетический эффект, реализуется за счет дополнительной антиген-презентации или анти-ангиогенного воздействия, повышающих эффективность иммунотерапии.

Уже понятно, что первые опасения в плохой переносимости иммунотерапии на фоне выраженной патологии печени (цирроза и/ или вирусных гепатитов) или в сочетании с МКИ оказались преувеличенными. Поэтому в когорте больных, подходящих под критерии применения МКИ сейчас проводится целый ряд клинических исследований 3-й фазы, изучающих эффективность трех основных видов лекарственных комбинаций: сочетаний иммунотерапии (анти – PD-1/PD-L1 и анти – CTLA-4), анти – PD-1/PD-L1 и МКИ и анти – PD-1/PD-L1 и антитела к VEGFR 1/2 (бевацизумаб и рамуцирумаб). Уже в 2020 году можно ожидать первых результатов некоторых исследований.

Принимая во внимание растущее число известных ингибиторов контрольных точек иммунного надзора и МКИ, ожидаемое число их возможных комбинаций вряд ли облегчит решение задачи оптимального выбора в первой линии без опоры на предикативные факторы выживаемости. Предстоит решить вопросы оптимальной длительности комбинированной терапии на фоне цирроза печени, определить оптимальные последовательности использования наиболее эффективных вариантов терапии, уточнить дозовые режимы и т. д.

Уже начаты исследования иммунотерапии ГЦР в сочетании с химиоэмболизацией или в качестве адъювантного лечения после радикальных вмешательств. На очереди – предоперационная иммунотерапия.

Заключение

Лекарственное лечение ГЦР остается сложной мультидисциплинарной клинической задачей. Продолжаются попытки создания молекулярно-генетической классификации, которая поможет разобраться практическому онкологу в сложностях выбора оптимального лечения.

В скором будущем возможности терапии ГЦР будут быстро расширяться как за счет большего числа эффективных препаратов, комбинаций и последовательностей использования, так и через увеличение числа клинически обоснованных показаний – в послеоперационном периоде, в сочетании с локальной терапией и у ослабленных пациентов. Тем актуальнее правильный и своевременный выбор эффективного лечения, основанный на надежных предиктивных факторах клинической пользы. Несомненно, поиск ответа на эти вопросы лежит в плоскости клинических исследований, которые остаются приоритетом при выборе варианта лечения гепатоцеллюлярного рака.

Список литературы

1. *Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A.* Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. – 2018. – Vol. 68. – № 6. – P. 394–424.

2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers, version 3. 2019. – [Электронный ресурс] – URL: nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf.

3. *Vogel A., Cervantes A., Chau I., Daniele B., Llovet J.M., Meyer T., Nault J.C., Neumann U., Ricke J., Sangro B., Schirmacher P., Verslype C., Zech C.J., Arnold D., Martinelli E.; ESMO Guidelines Committee.* Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // Annals of Oncology 29 (Suppl.4): iv238–iv255, 2018.

4. *Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis M.M., Roberts L.R., Heimbach J.K.* Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases // Hepatology. 2018. – Vol. 68. – № 2. – P. 723–750.

5. *Federico A., Orditura M., Cotticelli G., De Sio I., Romano M., Gravina A.G., Dallio M., Fabozzi A., Ciardiello F., Loguercio C., De Vita F.* Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A or B cirrhosis // Oncol. Lett. – 2015. – Vol. 9. – № 4. – P. 1628–1632.

6. *Lencioni R., de Baere T., Soulen M.C., Rilling W.S., Geschwind J.F.* Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data // Hepatology. – 2016. – Vol. 64. – № 1. – P. 106–116.

7. *Raoul J.L., Forner A., Bolondi L., Cheung T.T., Kloeckner R., de Baere T.* Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence // Cancer Treat Rev. – 2019. – Vol. 72. – P. 28–36.

8. *Arizumi T., Ueshima K., Minami T., Kono M., Chishina H., Takita M., Kitai S., Inoue T., Yada N., Hagiwara S., Minami Y., Sakurai T., Nishida N., Kudo M.* Effectiveness of Sorafenib in Patients with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Refractory and Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma // Liver Cancer. –2015. – Vol. 4. – № 4. – P. 253–62.

9. *Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., de Oliveira A.C., Santoro A., Raoul J.L., Forner A., Schwartz M., Porta C., Zeuzem S., Bolondi L., Greten T.F., Galle P.R., Seitz J.F., Borbath I., Häussinger D., Giannaris T., Shan M., Moscovici M., Voliotis D., Bruix J.; SHARP Investigators Study Group.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – № 4. – P. 378–390.

10. *Cheng A.L., Kang Y.K., Chen Z., Tsao C.J., Qin S., Kim J.S., Luo R., Feng J., Ye S., Yang T.S., Xu J., Sun Y., Liang H., Liu J., Wang J., Tak W.Y., Pan H., Burock K., Zou J., Voliotis D., Guan Z.* Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. Oncol. Elsevier. – 2009. – Vol. 10. – № 1. – P. 25–34.

11. *Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K.H., Ikeda K., Piscaglia F., Baron A., Park J.W., Han G., Jassem J., Blanc J.F., Vogel A., Komov D., Evans T.R.J., Lopez C., Dutcus C., Guo M., Saito K., Kraljevic S., Tamai T., Ren M., Cheng A.L.* Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial // Lancet 2018. – Vol. 391. – № 10126. – P. 1163–1173.

12. *Estfan B., Byrne M., Kim R.* Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. Hypertension as a Potential Surrogate Marker for Efficacy // Am. J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 36. – № 4. – P. 319–324.

13. *Otsuka T., Eguchi Y., Kawazoe S., Yanagita K., Ario K., Kitahara K., Kawasoe H., Kato H., Mizuta T.; Saga Liver Cancer Study Group.* Skin toxicities and survival in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. // Hepatol. Res. – 2012. – Vol. 1. – P. 1–8.

14. *Lee S., Kim B.K., Kim S.U., Park S.Y., Kim J.K., Lee H.W., Park J.Y., Kim D.Y., Ahn S.H., Tak W.Y., Kweon Y.O., Lee J.I., Lee K.S., Kim H.J., Han K.H.* Clinical outcomes and prognostic factors of patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib as first-line therapy: a Korean multicenter study // J Gastroenterol Hepatol. – 2014. – Vol. 29. – № 7. – P. 1463–1469.

15. *Chow P.K.H., Gandhi M., Tan S.B., Khin M.W., Khasbazar A., Ong J., Choo S.P., Cheow P.C., Chotipanich C., Lim K., Lesmana L.A., Manuaba T.W., Yoong B.K., Raj A., Law C.S., Cua I.H.Y., Lobo R.R., Teh C.S.C., Kim Y.H., Jong Y.W., Han H.S., Bae S.H., Yoon H.K., Lee R.C., Hung C.F., Peng C.Y., Liang P.C., Bartlett A., Kok K.Y.Y., Thng C.H., Low A.S., Goh A.S.W., Tay K.H., Lo R.H.G., Goh B.K.P., Ng D.C.E., Lekurwale G., Liew W.M., Gebski V., Mak K.S.W., Soo K.C.; Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group.* SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma // J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 36. – № 19. – P. 1913–1921.

16. *Vilgrain V., Pereira H., Assenat E., Guiu B., Ilonca A.D., Pageaux G.P., Sibert A., Bouattour M., Lebtahi R., Allaham W., Barraud H., Laurent V., Mathias E., Bronowicki J.P., Tasu J.P., Perdrisot R., Silvain C., Gerolami R., Mundler O., Seitz J.F., Vidal V., Aubé C., Oberti F., Couturier O., Brenot-Rossi I., Raoul J.L., Sarran A., Costentin C., Itti E., Luciani A., Adam R., Lewin M., Samuel D., Ronot M., Dinut A., Castera L., Chatellier G.*; SARAH Trial Group. Efficacy

and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial // Lancet Oncol. 2017. – Vol. 18. – № 12. – P. 1624–1636.

17. *Won J., Kim Y.J., Kim D.Y., Bae S.H., Paik S.W., Lee Y.J., Kim H.Y., Lee H.C., Han S.Y., Cheong J.Y., Kwon O.S., Yeon J.E., Kim B.H., Hwang J.* Sorafenib with or without concurrent transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma: The phase III STAH trial. Journal of Hepatology. – 2019. – Vol. 70. – P. 684–691.

18. *Reig M., Darnell A., Forner A., Rimola J., Ayuso C., Bruix J.* Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: The Issue of Treatment Stage Migration and Registration of Progression Using the BCLC Refined RECIST // Semin Liver Dis. – 2014. – Vol. 34. – № 4. – P. 445–455.

19. *Schmidt L., op den Winkel M., Fischer K., Straub G., Rauch B., Paprottka P.M., Göke B., Kolligs F.T.* Addition of Local Hepatic Therapy to Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (Stage BCLC C) // Digestion. – 2014. – Vol. 90. – № 4. – P. 219–228.

20. *Ogasawara S., Chiba T., Ooka Y., Suzuki E., Maeda T., Yokoyama M., Wakamatsu T., Inoue M., Saito T., Kobayashi K., Kiyono S., Nakamura M., Nakamoto S., Yasui S., Tawada A., Arai M., Kanda T., Maruyama H., Yokosuka O., Kato N.* Characteristics of patients with sorafenib-treated advanced hepatocellular carcinoma eligible for second-line treatment // Invest New Drugs. – 2018. – Vol. 36. – № 2. – P. 332–339.

21. *Bruix J., Qin S., Merle P., Granito A., Huang Y.-H., Bodoky G., Pracht M., Yokosuka O., Rosmorduc O., Breder V., Gerolami R., Masi G., Ross P.J., Song T., Bronowicki J.P., Ollivier-Hourmand I., Kudo M., Cheng A.L., Llovet J.M., Finn R.S., LeBerre M.A., Baumhauer A., Meinhardt G., Han G.; RESORCE Investigators.* Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. – 2017. – Vol. 389. – № 10064. – P. 56–66.

22. *Finn R.S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G., Pracht M., Yokosuka O., Rosmorduc O., Gerolami R., Caparello C., Cabrera R., Chang C., Sun W., LeBerre M.A., Baumhauer A., Meinhardt G., Bruix J.* Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial // J Hepatol. 2018. – Vol. 69. – № 2. – P. 353–358.

23. *Alsina A., Kudo M., Vogel A., Cheng A.-L., Tak W.Y., Ryoo B.-Y., Evans J., López-López C., Daniele B., Misir S., Ren M., Izumi N., Qin S., Finn R.S.* Subsequent anticancer medication following first-line lenvatinib: A posthoc responder analysis from the phase 3 REFLECT study in unresectable hepatocellular carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2019. – Vol. 37, 4 suppl. – P. 371–371.

24. *Abou-Alfa G.K., Meyer T., Cheng A.L., El-Khoueiry A.B., Rimassa L., Ryoo B.Y., Cicin I., Merle P., Chen Y., Park J.W., Blanc J.F., Bolondi L., Klümpen H.J., Chan S.L., Zagonel V., Pressiani T., Ryu M.H., Venook A.P., Hessel C., Borgman-Hagey A.E., Schwab G., Kelley R.K.* Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 379. – № 1. – P. 54–63.

25. *Zhu A.X., Kang Y.K., Yen C.J., Finn R.S., Galle P.R., Llovet J.M., Assenat E., Brandi G., Pracht M., Lim H.Y., Rau K.M., Motomura K., Ohno I., Merle P., Daniele B., Shin D.B., Gerken G., Borg C., Hiriart J.B., Okusaka T., Morimoto M., Hsu Y., Abada P.B., Kudo M.; REACH-2 study investigators.* Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2019. – Vol. 20. – № 2. – P. 282–296.

26. *Zhu A.X., Finn R.S., Edeline J., Cattan S., Ogasawara S., Palmer D., Verslype C., Zagonel V., Fartoux L., Vogel A., Sarker D., Verset G., Chan S.L., Knox J., Daniele B., Webber A.L., Ebbinghaus S.W., Ma J., Siegel A.B., Cheng A.L., Kudo M.; KEYNOTE-224 investigators.* Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial // Lancet Oncol. – 2018. – Vol. 19, № 7. – P. 940–952.

27. *El-Khoueiry A.B., Melero I., Yau T.C., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C., Choo Su Pin, Trojan J., Welling T., Meyer T., Kang Y.-K., Yeo W., Chopra A., Zhao H., Baakili A., Dela Cruz C.M., Sangro B.* Impact of antitumor activity on survival outcomes, and nonconventional benefit, with nivolumab (NIVO) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Subanalyses of CheckMate040 // J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 36. – 4 suppl. – P. 475–475.

28. Opdivo (nivolumab) website. Immune-mediated adverse reactions data. 2018. – [Электронный ресурс] – URL: http://www.opdivohcp.com/advanced-hcc/selected-safety-profile/immune-mediated-adverse-reactions-data. Accessed: October 3, 2018.

29. U.S. Food And Drug Administration. – [Электронный ресурс] – URL: http://www.fda.gov/drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-hepatocellular-carcinoma. Accessed: October 3, 2018.

30. *Finn R.S., Ryoo B.-Y., Merle P., Kudo M., Bouattour M., Lim H.-Y., Breder V., Edeline J., Chao Y., Ogasawara S., Yau T., Garrido M., Chan S.L., Knox J.J., Daniele B., Ebbinghaus S., Chen E., Siegel A.B., Zhu A.X., Cheng A.-L., for the KEYNOTE-240 Investigators*; Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC) // J Clin Oncol 37. – 2019 (suppl; abstr 4004).

31. Bristol-Myers Squibb Announces Results from CheckMate – 459 Study Evaluating Opdivo (nivolumab) as a First-Line Treatment for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Bristol-Myers Squibb. Published June 24, 2019. – [Электронный ресурс] – URL: https://bit.ly/2x70MSX. Accessed: June 24, 2019.

32. *Llovet J.M., Montal R., Sia1 D., Finn R.S.* Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma // Nat Rev Clin Oncol. – 2018. – Vol. 15. – № 10. – P. 599–616.

33. *Harding J.J., Nandakumar S., Armenia J., Khalil D.N., Albano M., Ly M. et al.* Prospective Genotyping of Hepatocellular Carcinoma: Clinical Implications of Next Generation Sequencing for Matching Patients to Targeted and Immune Therapies // Clin Cancer Res. – 2019. – Vol. 25. – № 7. – P. 2116–2126.

34. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. // J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver. – 2012. – Vol. 56. – № 4. – P. 908–943.

35. *Taieb J., Barbare J.C., Rougier P.* Medical treatments for hepatocellular carcinoma (HCC): What's next? // Ann. Oncol. – 2006. – Vol. 17. – № Suppl. 10. – P. 308–314.

36. *Rahimi R.S., Trotter J.F.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and treatment options for recurrence. // Ann. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 28. – № 3. – P. 323–330.

37. *Iavarone M., Invernizzi F., Czauderna C., Sanduzzi-Zamparelli M., Bhoori S., Amaddeo G., Manini M.A., Fraile López M., Anders M., Pinter M., Blanco Rodríguez M.J., Romero Cristóbal M., Aballay Soteras G., Piñero F., Villadsen G.E., Weinmann A., Crespo G., Mazzaferro V., Regnault H., De Giorgio M., González-Diéguez M.L., Donato M.F., Varela M., Wörns M.A., Bruix J., Lampertico P., Reig M.* Preliminary experience on safety of regorafenib after sorafenib failure in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation // Am J Transplant. – 2019.

38. *Gassmann D., Weiler S., Mertens J.C., Reiner C.S., Vrugt B., Nägeli M., Mangana J., Müllhaupt B., Jenni F., Misselwitz B.* Liver Allograft Failure After Nivolumab Treatment-A Case Report With Systematic Literature Research // Transplant Direct. 2018. – Vol. 4. № 8. – P. e376.

39. *Kudo M., Matilla A.M., Santoro A., Melero I., Gracian A.C., Acosta M.R., Choo S.P., El-Khoueiry A., Kuromatsu R., Dr. El Rayes B., Numata K., Itoh Y., Di Costanzo F., Crysler O., Reig M., Shen Y., Neely J., Dela Cruz C., Baccan C., Sangro B.* Nivolumab in patients with Child-Pugh B advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) in the CheckMate-040 study. Hepatology. – 2018. – Vol. 68. – P. S1 (Abstract LB-2).

40. *Pishvaian M.J., Lee M.S., Ryoo B., Stein S., Lee K., Verret W., Spahn J., Shao H., Liu B., Iizuka K., Hsu C.* Updated safety and clinical activity results from a Phase Ib study of atezolizumab + bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCC) // Ann Oncol. – 2018. – P. 29.

41. *Xu J.M., Zhang Y., Jia R., Wang Y., Liu R., Zhang G., Zhao C., Zhang Y., Zhou J., Wang Q.* Anti-programmed death-1 antibody SHR-1210 (S) combined with apatinib (A) for advanced hepatocellular carcinoma (HCC), gastric cancer (GC) or esophagogastric junction (EGJ) cancer refractory to standard therapy: A phase 1 trial // J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 36. – P. 4075.

42. *Kelley R.K., Abou-Alfa G.K., Bendell J.C., Kim T.Y., Borad M.J., Yong W.P., Morse M., Kang Y.K., Rebelatto M., Makowsky M., Xiao F., Morris S.R., Sangro B.* Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma(HCC): Phase I safety and efficacy analyses. J Clin Oncol. – 2017. – Vol. 35. – P. 4073.

43. *Ikeda M., Sung M.W., Kudo M., Kobayashi M., Baron A.D., Finn R.S., Kaneko S., Zhu A., Kubota T., Kraljevic S., Ishikawa K., Siegel A.B., Kumada H., Okusaka T.* A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) // J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 36. – P. 4076.

References

1. *Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A.* Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov; 68(6): 394-424. doi: 10.3322/caac.21492.

2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers, version 3. 2019. Available at: nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf.

3. *Vogel A., Cervantes A., Chau I., Daniele B., Llovet J.M., Meyer T., Nault J.C., Neumann U., Ricke J., Sangro B., Schirmacher P., Verslype C., Zech C.J., Arnold D., Martinelli E.; ESMO Guidelines Committee.* Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 29 (Suppl. 4): iv238-iv255, 2018. doi: 10.1093/annonc/mdy308.

4. *Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis M.M., Roberts L.R., Heimbach J.K.* Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018; 68(2): 723-750. doi: 10.1002/hep.29913.

5. *Federico A., Orditura M., Cotticelli G., De Sio I., Romano M., Gravina A.G., Dallio M., Fabozzi A., Ciardiello F., Loguercio C., De Vita F.* Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A or B cirrhosis. Oncol Lett. 2015; 9(4): 1628-1632. doi: 10.3892/ol.2015.2960.

6. *Lencioni R., de Baere T., Soulen M.C., Rilling W.S., Geschwind J.F.* Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data. Hepatology. 2016 Jul; 64(1): 106-16. doi: 10.1002/hep.28453.

7. *Raoul J.L., Forner A., Bolondi L., Cheung T.T., Kloeckner R., de Baere T.* Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence. Cancer Treat Rev. 2019 Jan; 72: 28-36. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.11.002.

8. *Arizumi T., Ueshima K., Minami T., Kono M., Chishina H., Takita M., Kitai S., Inoue T., Yada N., Hagiwara S., Minami Y., Sakurai T., Nishida N., Kudo M.* Effectiveness of Sorafenib in Patients with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Refractory and Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. Liver Cancer. 2015 Dec; 4(4): 253-62. doi: 10.1159/000367743.

9. *Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., de Oliveira A.C., Santoro A., Raoul J.L., Forner A., Schwartz M., Porta C., Zeuzem S., Bolondi L., Greten T.F., Galle P.R., Seitz J.F., Borbath I., Häussinger D., Giannaris T., Shan M., Moscovici M., Voliotis D., Bruix J.; SHARP Investigators Study Group.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008; 359(4): 378-390. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.

10. *Cheng A.L., Kang Y.K., Chen Z., Tsao C.J., Qin S., Kim J.S., Luo R., Feng J., Ye S., Yang T.S., Xu J., Sun Y., Liang H., Liu J., Wang J., Tak W.Y., Pan H., Burock K., Zou J., Voliotis D., Guan Z.* Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. Elsevier, 2009; 10(1): 25-34. doi:10.1016/S1470-2045(08)70285-7.

11. *Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K.H., Ikeda K., Piscaglia F., Baron A., Park J.W., Han G., Jassem J., Blanc J.F., Vogel A., Komov D., Evans T.R.J., Lopez C., Dutcus C., Guo M., Saito K., Kraljevic S., Tamai T., Ren M., Cheng A.L.* Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018; 391(10126): 1163-1173. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.

12. *Estfan B., Byrne M., Kim R.* Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. Hypertension as a Potential Surrogate Marker for Efficacy. Am J Clin Oncol. 2013; 36(4): 319-324. doi: 10.1097/COC.0b013e3182468039.

13. *Otsuka T., Eguchi Y., Kawazoe S., Yanagita K., Ario K., Kitahara K., Kawasoe H., Kato H., Mizuta T.; Saga Liver Cancer Study Group.* Skin toxicities and survival in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. Hepatol Res. 2012; 1: 1-8. doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.00991.

14. *Lee S., Kim B.K., Kim S.U., Park S.Y., Kim J.K., Lee H.W., Park J.Y., Kim D.Y., Ahn S.H., Tak W.Y., Kweon Y.O., Lee J.I., Lee K.S., Kim H.J., Han K.H.* Clinical outcomes and prognostic factors of patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib as first-line therapy: a Korean multicenter study. J Gastroenterol Hepatol. 2014; 29(7): 1463-1469. doi: 10.1111/jgh.12542.

15. *Chow P.K.H., Gandhi M., Tan S.B., Khin M.W., Khasbazar A., Ong J., Choo S.P., Cheow P.C., Chotipanich C., Lim K., Lesmana L.A., Manuaba T.W., Yoong B.K., Raj A., Law C.S., Cua I.H.Y., Lobo R.R., Teh C.S.C., Kim Y.H., Jong Y.W., Han H.S., Bae S.H., Yoon H.K., Lee R.C., Hung C.F., Peng C.Y., Liang P.C., Bartlett A., Kok K.Y.Y., Thng C.H., Low A.S., Goh A.S.W., Tay K.H., Lo R.H.G., Goh B.K.P., Ng D.C.E., Lekurwale G., Liew W.M., Gebski V., Mak K.S.W., Soo K.C.; Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group.* SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. J Clin Oncol. 2018 Jul 1; 36(19): 1913-1921. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0892. Epub 2018 Mar 2.

16. *Vilgrain V., Pereira H., Assenat E., Guiu B., Ilonca A.D., Pageaux G.P., Sibert A., Bouattour M., Lebtahi R., Allaham W., Barraud H., Laurent V., Mathias E., Bronowicki J.P., Tasu J.P., Perdrisot R., Silvain C., Gerolami R., Mundler O., Seitz J.F., Vidal V., Aubé C., Oberti F., Couturier O., Brenot-Rossi I., Raoul J.L., Sarran A., Costentin C., Itti E., Luciani A., Adam R., Lewin M., Samuel D., Ronot M., Dinut A., Castera L., Chatellier G.*; SARAH Trial Group. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Dec; 18(12): 1624-1636. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30683-6.

17. *Won J., Kim Y.J., Kim D.Y., Bae S.H., Paik S.W., Lee Y.J., Kim H.Y., Lee H.C., Han S.Y., Cheong J.Y., Kwon O.S., Yeon J.E., Kim B.H., Hwang J.* Sorafenib with or without concurrent transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma: The phase III STAH trial. Journal of Hepatology. 2019; 70: 684-691. doi: 10.1016/j.jhep.2018.11.029.

18. *Reig M., Darnell A., Forner A., Rimola J., Ayuso C., Bruix J.* Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: The Issue of Treatment Stage Migration and Registration of Progression Using the BCLC Refined RECIST. Semin Liver Dis. 2014; 34(4): 445-455. doi: 10.1055/s-0034-1394143.

19. *Schmidt L., op den Winkel M., Fischer K., Straub G., Rauch B., Paprottka P.M., Göke B., Kolligs F.T.* Addition of Local Hepatic Therapy to Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (Stage BCLC C). Digestion. 2014; 90(4): 219-228. doi: 10.1159/000367686.

20. *Ogasawara S., Chiba T., Ooka Y., Suzuki E., Maeda T., Yokoyama M., Wakamatsu T., Inoue M., Saito T., Kobayashi K., Kiyono S., Nakamura M., Nakamoto S., Yasui S., Tawada A., Arai M., Kanda T., Maruyama H., Yokosuka O., Kato N.* Characteristics of patients with sorafenib-treated advanced hepatocellular carcinoma eligible for second-line treatment. Invest New Drugs 2018 Apr; 36(2): 332-339. doi:10.1007/s10637-017-0507-3.

21. *Bruix J., Qin S., Merle P., Granito A., Huang Y.-H., Bodoky G., Pracht M., Yokosuka O., Rosmorduc O., Breder V., Gerolami R., Masi G., Ross P.J., Song T., Bronowicki J.P., Ollivier-Hourmand I., Kudo M., Cheng A.L., Llovet J.M., Finn R.S., LeBerre M.A., Baumhauer A., Meinhardt G., Han G.; RESORCE Investigators.* Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017 Jan 7; 389(10064): 56-66 doi: org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9.

22. *Finn R.S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G., Pracht M., Yokosuka O., Rosmorduc O., Gerolami R., Caparello C., Cabrera R., Chang C., Sun W., LeBerre M.A., Baumhauer A., Meinhardt G., Bruix J.* Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. J Hepatol. 2018 Aug; 69(2): 353-358. doi: 10.1016/j.jhep.2018.04.010.

23. *Alsina A., Kudo M., Vogel A., Cheng A.-L., Tak W.Y., Ryoo B.-Y., Evans J., López-López C., Daniele B., Misir S., Ren M., Izumi N., Qin S., Finn R.S.* Subsequent anticancer medication following first-line lenvatinib: A posthoc responder analysis from the phase 3 REFLECT study in unresectable hepatocellular carcinoma. J. Clin. Oncol. 2019; 37(4): 371-371.

24. *Abou-Alfa G.K., Meyer T., Cheng A.L., El-Khoueiry A.B., Rimassa L., Ryoo B.Y., Cicin I., Merle P., Chen Y., Park J.W., Blanc J.F., Bolondi L., Klümpen H.J., Chan S.L., Zagonel V., Pressiani T., Ryu M.H., Venook A.P., Hessel C., Borgman-Hagey A.E., Schwab G., Kelley R.K.* Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2018 Jul 5; 379(1): 54-63. doi: 10.1056/NEJMoa1717002.

25. *Zhu A.X., Kang Y.K., Yen C.J., Finn R.S., Galle P.R., Llovet J.M., Assenat E., Brandi G., Pracht M., Lim H.Y., Rau K.M., Motomura K., Ohno I., Merle P., Daniele B., Shin D.B., Gerken G., Borg C., Hiriart J.B., Okusaka T.,*

Morimoto M., Hsu Y., Abada P.B., Kudo M.; REACH-2 study investigators. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Feb; 20(2): 282-296. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30937-9.

26. *Zhu A.X., Finn R.S., Edeline J., Cattan S., Ogasawara S., Palmer D., Verslype C., Zagonel V., Fartoux L., Vogel A., Sarker D., Verset G., Chan S.L., Knox J., Daniele B., Webber A.L., Ebbinghaus S.W., Ma J., Siegel A.B., Cheng A.L., Kudo M.; KEYNOTE-224 investigators.* Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Oncol. 2018 Jul; 19(7): 940-952. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6.

27. *El-Khoueiry A.B., Melero I., Yau T.C., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C., Choo Su Pin, Trojan J., Welling T., Meyer T., Kang Y.-K., Yeo W., Chopra A., Zhao H., Baakili A., Dela Cruz C.M., Sangro B.* Impact of antitumor activity on survival outcomes, and nonconventional benefit, with nivolumab (NIVO) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Subanalyses of CheckMate040. J Clin Oncol. 2018; 36(4): 475-475.

28. Opdivo (nivolumab) website. Immune-mediated adverse reactions data. 2018. Available at: http://www.opdivohcp.com/advanced-hcc/selected-safety-profile/immune-mediated-adverse-reactions-data. Accessed: October 3, 2018.

29. U.S. Food And Drug Administration. Available at: http://www.fda.gov/drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-hepatocellular-carcinoma. Accessed: October 3, 2018.

30. *Finn R.S., Ryoo B.-Y., Merle P., Kudo M., Bouattour M., Lim H.-Y., Breder V., Edeline J., Chao Y., Ogasawara S., Yau T., Garrido M., Chan S.L., Knox J.J., Daniele B., Ebbinghaus S., Chen E., Siegel A.B., Zhu A.X., Cheng A.-L., for the KEYNOTE-240 Investigators*; Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). J Clin Oncol 37. 2019; abstr 4004.

31. Bristol-Myers Squibb Announces Results from CheckMate – 459 Study Evaluating Opdivo (nivolumab) as a First-Line Treatment for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Bristol-Myers Squibb. Published June 24, 2019. Available at: https://bit.ly/2x70MSX. Accessed: June 24, 2019.

32. *Llovet J.M., Montal R., Sia1 D., Finn R.S.* Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. Nat Rev Clin Oncol. 2018 Oct; 15(10): 599-616. doi: 10.1038/s41571-018-0073-4.

33. *Harding J.J., Nandakumar S., Armenia J., Khalil D.N., Albano M., Ly M., et al.* Prospective Genotyping of Hepatocellular Carcinoma: Clinical Implications of Next Generation Sequencing for Matching Patients to Targeted and Immune Therapies. Clin Cancer Res. 2019 Apr 1; 25(7): 2116-2126. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2293.

34. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver. 2012; 56(4): 908-943.

35. *Taieb J., Barbare J.C., Rougier P.* Medical treatments for hepatocellular carcinoma (HCC): What's next? Ann Oncol. 2006; 17(10): 308-314.

36. *Rahimi R.S., Trotter J.F.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and treatment options for recurrence. Ann Gastroenterol. 2015; 28(3): 323-330.

37. *Iavarone M., Invernizzi F., Czauderna C., Sanduzzi-Zamparelli M., Bhoori S., Amaddeo G., Manini M.A., Fraile López M., Anders M., Pinter M., Blanco Rodríguez M.J., Romero Cristóbal M., Aballay Soteras G., Piñero F., Villadsen G.E., Weinmann A., Crespo G., Mazzaferro V., Regnault H., De Giorgio M., González-Diéguez M.L., Donato M.F., Varela M., Wörns M.A., Bruix J., Lampertico P., Reig M.* Preliminary experience on safety of regorafenib after sorafenib failure in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. Am J Transplant. 2019 Jul 31. doi: 10.1111/ajt.15551.

38. *Gassmann D., Weiler S., Mertens J.C., Reiner C.S., Vrugt B., Nägeli M., Mangana J., Müllhaupt B., Jenni F., Misselwitz B.* Liver Allograft Failure After Nivolumab Treatment-A Case Report With Systematic Literature Research. Transplant Direct. 2018 Jul 20; 4(8): e376. doi: 10.1097/TXD.0000000000000814. eCollection 2018 Aug.

39. *Kudo M., Matilla A.M., Santoro A., Melero I., Gracian A.C., Acosta M.R., Choo S.P., El-Khoueiry A., Kuromatsu R., Dr. El Rayes B., Numata K., Itoh Y., Di Costanzo F., Crysler O., Reig M., Shen Y., Neely J., Dela Cruz C., Baccan C., Sangro B.* Nivolumab in patients with Child-Pugh B advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) in the CheckMate-040 study. Hepatology 2018; 68, S1 (Abstract LB-2).

40. *Pishvaian M.J., Lee M.S., Ryoo B., Stein S., Lee K., Verret W., Spahn J., Shao H., Liu B., Iizuka K., Hsu C.* Updated safety and clinical activity results from a Phase Ib study of atezolizumab + bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCC). Ann Oncol. 2018; 29. doi: 10.1093/annonc/mdy424.028.

41. *Xu J.M., Zhang Y., Jia R., Wang Y., Liu R., Zhang G., Zhao C., Zhang Y., Zhou J., Wang Q.* Anti-programmed death-1 antibody SHR-1210 (S) combined with apatinib (A) for advanced hepatocellular carcinoma (HCC), gastric cancer (GC) or esophagogastric junction (EGJ) cancer refractory to standard therapy: A phase 1 trial. J Clin Oncol 2018; 36: 4075. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4075.

42. *Kelley R.K., Abou-Alfa G.K., Bendell J.C., Kim T.Y., Borad M.J., Yong W.P., Morse M., Kang Y.K., Rebelatto M., Makowsky M., Xiao F., Morris S.R., Sangro B.* Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma(HCC): Phase I safety and efficacy analyses. J Clin Oncol 2017; 35: 4073. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4073.

43. *Ikeda M., Sung M.W., Kudo M., Kobayashi M., Baron A.D., Finn R.S., Kaneko S., Zhu A., Kubota T., Kraljevic S., Ishikawa K., Siegel A.B., Kumada H., Okusaka T.* A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). J Clin Oncol. 2018; 36: 4076. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4076.

© А.А. Румянцев и др., 2019
УДК 616-085-06(470)
ББК 53.5 + 51.1(2Рос),28
DOI: 10.31917/2003243

ДОСТУПНОСТЬ СОВРЕМЕННОЙ АНТИЭМЕТОГЕННОЙ ТЕРАПИИ В РОССИИ: АНАЛИЗ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЗАКУПОК ДЛЯ ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

А.А. Румянцев[1], А.С. Тюляндина[1], М.Ю. Федянин[1], А.А. Трякин[1], И.А. Покатаев[1], Н.А. Румянцев[2], С.А. Тюляндин[1]

AFFORDABILITY OF APREPITANT FOR CANCER PATIENTS IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE IN RUSSIA: ANALYSIS OF GOVERNMENT-ESTABLISHED DATABASE

[1] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ (Москва, Россия)

[2] Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России (Москва, Россия)

А.А. Румянцев[1]
Врач-онколог, отделение клинической фармакологии и химиотерапии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23. E-mail: alexeymma@gmail.com.

А.С. Тюляндина[1]
Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение клинической фармакологии и химиотерапии.

М.Ю. Федянин[1]
Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение клинической фармакологии и химиотерапии.

А.А. Трякин[1]
Доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, отделение клинической фармакологии и химиотерапии.

И.А. Покатаев[1]
Кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отделение клинической фармакологии и химиотерапии.

Н.А. Румянцев[2]
Кандидат медицинских наук, эксперт управления №1 по эффективности и безопасности лекарственных средств, НЦ ЭСМП Минздрава России, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.

С.А. Тюляндин[1]
Доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии.

A.A. Rumyantsev[1]
Oncologist, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 115478, Moscow, Kashirskoe shosse, 23. E-mail: alexeymma@gmail.com.

A.S. Tyulyandina[1]
Doctor of Medicine, Senior Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.

M.Y. Fedyanin[1]
Doctor of Medicine, Senior Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.

A.A. Tryakin[1]
Doctor of Medicine, Chief Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.

I.A. Pokatayev[1]
Candidate of Medicine, Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.

N.A. Rumyantsev[2]
Candidate of Medicine, Expert of the Division №1 for Medicinal Products Evaluation, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 127051, Moscow, Petrovskiji bulvar, 8, 2.

S.A. Tyulyandin[1]
Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.

Рациональность: назначение апрепитант-содержащих трехкомпонентных режимов профилактики тошноты и рвоты (ТиР) – общепризнанный стандарт лечения пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Частота назначения препаратов апрепитанта онкологическим пациентам в России неизвестна.

Материалы и методы: для проведения исследования был проведен анализ единой базы электронных аукционов государственных закупок апрепитанта и фосапрепитанта, а также цисплатина за период с 01.01.2015 по 01.01.2018. Последний был выбран для ориентировочной оценки количества пациентов, получающих высокоэметогенную терапию.

Результаты: было идентифицировано 278 аукционов на закупку препаратов апрепитанта, закуплено 77 045 упаковок препарата. За аналогичный период времени было закуплено 32474890 мг цисплатина, что эквивалентно проведению 240 555 курсов высокоэметогенной химиотерапии (при курсовой дозе 75 мг/м^2 1 раз в 21 день и средней площади поверхности тела 1,8 м^2). Показатель обеспеченности пациентов препаратами апрепитанта составил 32%. Выявлена значительная межрегиональная вариабельность: наилучшая обеспеченность (99%) отмечена в Северо-Западном Федеральном округе, наихудшая – в Приволжском федеральном округе (8,8%).

Заключение: большинство онкологических пациентов в России не имеют доступа к современной антиэметогенной терапии. Необходима разработка эффективных и более доступных методов профилактики ТиР, а также улучшение снабжения онкологических учреждений препаратами для профилактики ТиР.

Ключевые слова: *апрепитант, фосапрепитант, высокоэметогенная химиотерапия, цисплатин, доксорубицин.*

Introduction: aprepitant-based prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is an established standard of care for cancer patients receiving high-emetogenic chemotherapy (HEC). However, no studies addressed the issues of affordability of aprepitant in Russia and other low-resources countries.

Material and methods: for the purposes of this trial we collected data from government-establish electronic database which use is mandatory for every government-funded healthcare organization. We conducted the analysis of this database for electronic public procurement auctions of aprepitant and fosaprepitant, as well as cisplatin for the period from 01.01.2015 to 01.01.2018. The latter was chosen as a rough estimate of the number of patients receiving highly emetogenic therapy in Russia.

Results: we identified 278 electronic auctions for the purchase of aprepitant/ fosaprepitant. During the study period 77 045 packages of these drugs were purchased. For the same period 32474890 mg of cisplatin was purchased. This amount of cisplatin is equivalent to 240 555 courses of HEC with an average dose of 75 mg/m^2 per course and an average body surface area of 1,8 m^2. The estimated rate of affordability of aprepitant drugs for cancer was only 32%. Significant interregional variability was revealed.

Conclusions: the vast majority of cancer patients in Russia do not have access to modern antiemetogenic therapy. The development of effective and more affordable methods for the prevention of CINV remains an unmet need.

Keywords: *aprepitant, Russia, healthcare, drugs affordability.*

Введение

Развитие лекарственной терапии онкологических заболеваний привело к появлению в клинической практике большого количества эффективных противоопухолевых агентов и их комбинаций, обладающих выраженным эметогенным потенциалом [1]. Наиболее ярким примером высоко эметогенного препарата является цисплатин: по историческим данным на фоне его применения более 90% пациентов испытывали тошноту и рвоту (ТиР) [2].

За последние 30 лет в клиническую практику вошло множество противорвотных препаратов, были разработаны эффективные режимы профилактики и лечения ТиР, существенное снизивших риск этих осложнений. Среди наиболее значимых событий в истории развития антиэметогенной терапии можно выделить выявление противорвотной активности глюкокортикостероидов (1981), одобрение ондансетрона, первого ингибитора 5-НТ$_3$ рецепторов (1991), а также появление ингибиторовNK$_1$-рецепторов (2003) [3, 4].

Первым препаратом класса ингибиторов NK$_1$-рецепторов стал апрепитант [4]. Данный препарат блокирует взаимодействие субстанции Р и её мишеней – NK$_1$-рецепторов. В двух крупных исследованиях

III фазы было показано, что добавление препарата к стандартной противорвотной терапии позволяет увеличить показатель полного ответа на антиэметогенную терапию в общем периоде терапии (120 ч. после лечения) с 43–52% до 63–73% [5, 6].

В зависимости от риска развития ТиР на фоне лечения противоопухолевые препараты разделяются на 4 класса: высоко-, умеренно-, низко- и минимально-эметогенные. Риск ТиР при использовании препаратов данных классов в отсутствии адекватной профилактической терапии составляет >90%, 30–90%, 10–30% и <10% соответственно [2, 7, 8].

В настоящее время к высокоэметогенным относят режимы, содержащие цисплатин, карбоплатин (в дозе AUC ≥4), доксорубицин (≥60 мг/м^2), эпирубицин (≥90 мг/м^2), циклофосфамид (>1500 мг/м^2), ифосфамид (≥2 г/м^2 за 1 введение), кармустин (>250 мг/м^2), дакарбазин, мехлорэтамин и стрептозоцин, а также режим АС (антрациклины + циклофосфамид).

Современные отечественные и зарубежные рекомендации единогласно требуют применения многокомпонентных схем профилактики ТиР с включением антагонистов NK_1 и 5-HT_3 рецепторов, а также глюкокортикостероидов для всех пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию [7, 9–11]. Это оправдано с точки зрения принципов эффективной фармакотерапии и доказательной медицины – в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях было продемонстрировано явное преимущество таких схем лечения над двухкомпонентными режимами, включающими ингибиторы 5-HT_3-рецепторов и глюкокортикостероиды [5, 6, 12].

С сожалением приходится констатировать, что стоимость апрепитанта и фосапрепитанта – единственных препаратов для проведения трехкомпонентных режимов профилактики ТиР, одобренных Министерством здравоохранения Российской Федерации и отечественными клиническими рекомендациями – может превышать стоимость химиотерапевтических агентов. В условиях дефицита средств системы здравоохранения это может сделать недоступными эти препараты для многих онкологических пациентов, однако анализа использования рекомендуемых режимов профилактики ТиР в России проведено не было. Данная статья посвящена обзору реальной клинической практики применения трехкомпонентных режимов профилактики ТиР в государственных учреждениях здравоохранения.

Материалы и методы

Для проведения исследования были проанализированы открытые данные о закупках лекарственных препаратов, осуществляемых государственными учреждениями здравоохранения, в рамках Федеральных Законов № 44 («О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд») и № 223 («О закупках товаров, работ, услуг отдельными видами юридических лиц»). В соответствии с действующим законодательством, государственные учреждения здравоохранения обязаны осуществлять закупки лекарственных препаратов путем проведения открытых электронных аукционов, в ходе которых на конкурсной основе отбираются поставщики лекарственных препаратов, предложившие наименьшую цену.

Такой принцип проведения закупок лекарственных препаратов дает возможность оценить объемы закупок апрепитанта и фосапрепитанта государственными лечебными учреждениями для оценки их возможности назначать трехкомпонентные схемы профилактики ТиР. При помощи встроенной поисковой системы Единой Информационной Системы в Сфере Закупок Федерального Казначейства РФ (http://zakupki.gov.ru) были отобраны данные следующих операторов электронных торгов, на площадках которых производится размещение информации о проведении государственных закупок:

- Система торгов Сбербанк-АСТ (http://www.sberbank-ast.ru/);
- Электронная площадка России (https://www.rts-tender.ru/);
- Федеральная электронная площадка ТЭК-Торг (https://www.tektorg.ru/);
- Единая электронная торговая площадка (https://www.roseltorg.ru/);
- Национальная электронная площадка (http://etp-ets.ru/);
- Электронная торговая площадка ГПБ (https://etpgpb.ru/);
- Общероссийская система электронной торговли (http://etp.zakazrf.ru/);
- Всероссийская универсальная площадка (https://gz.lot-online.ru/);
- Автоматизированная система торгов государственного оборонного заказа (http://www.astgoz.ru/page/index).

В ходе отбора необходимой информации мы выделили данные об электронных аукционах, проведенных за три прошедших полных календарных года – период с 01 января 2015 года по 01 января 2018 года. Был проведен поиск по международным непатентованным названиям лекарств (апрепитант и фосапрепитант), а также по торговым названиям препаратов (Эменд). Были исключены данные о незавершенных, отмененных и несостоявшихся аукционах, а также включенные в выборку запросы котировок в электронном виде, предполагающие только намерение провести аукцион, а не саму закупку лекарственных препаратов. Предполагалось, что препараты апрепитанта назначаются в соответствии с одобренной инструкцией по применению – 1 упаковка/флакон препарата на 1 курс химиотерапии.

Из проанализированных заявок выделялись данные о лечебном учреждении, осуществлявшем

закупку и регионе его местонахождения, количестве флаконов или упаковок закупленного лекарственного препарата, начальной максимальной цене контракта и результатах аукциона в виде итоговой стоимости закупки препарата, а также данные о заключении и исполнении контракта.

При проведении анализа мы предположили, что все больные, получающие высокоэметогенную терапию, обеспечиваются профилактической противорвотной терапией глюкокортикостероидами и 5-HT_3-ингибиторами, так как монотерапия инигибиторами NK_1-рецепторов является клинически неэффективной для предотвращения ТиР на фоне химиотерапии. По этой причине отдельная оценка применения различных препаратов данных классов не проводилась.

Вторым этапом исследования мы решили предпринять попытку оценить количество пациентов в России, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Для проведения этой части работы мы оценили количество цисплатина, которое было закуплено государственными лечебными учреждениями за тот же период времени. Данный препарат был выбран в связи с наиболее выраженным эметогенным потенциалом, кроме того, современные рекомендации относят его к высокоэметогенным препаратам вне зависимости от режима дозирования. Анализ государственных закупок цисплатина был проведен в соответствии с принципами, аналогичными использованным при оценке закупок препаратов апрепитанта. Единственным отличием стало то, что не проводился поиск по отдельным торговым наименованиям препаратов цисплатина.

Результаты

Путем проведения анализа базы данных государственных закупок мы идентифицировали 278 электронных аукционов, проведенных в период с 01 января 2015 по 01 января 2018 года. В ходе их проведения было закуплено 77 045 упаковок апрепитанта и фосапрепитанта, в т. ч. 58118 упаковок апрепитанта и 18 927 флаконов фосапрепитанта. Данного количества лекарственных препаратов достаточно для проведения 77 045 курсов высокоэметогенной химиотерапии.

На рис. 1 представлена информация по динамике закупок фосапрепитанта и апрепитанта в изученных периодах времени. В связи с тем, что указанные препараты характеризуются равной клинической эффективностью, далее они будут анализироваться вместе с использованием термина «апрепитант» для упрощения изложения информации.

Как видно из данных, представленных на рис. 1, отмечается постепенное возрастание потребление препаратов апрепитанта за изученный период времени – в первую очередь, в течение 2017 года, что свидетельствует об улучшении снабжения российских онкологических учреждений данными препаратами. Затраты на приобретение апрепитанта государственными учреждениями здравоохранения в 2015, 2016 и 2017 годах составили 53 080 440 руб., 85 817 718 руб. и 237 474 347 руб., соответственно (p<0,001); суммарные затраты за 3 года на закупку препаратов апрепитанта составили 376 372 504 руб. Средняя закупочная цена упаковки апрепитанта составляет 4 485 руб. Нами не было выявлено достоверных различий в стоимости упаковки препарата в различных федеральных округах России.

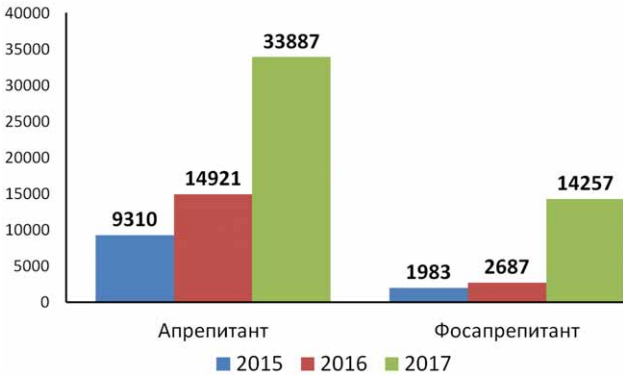


Рис. 1. *Динамика потребления апрепитанта и фосапрепитанта в России в период 2015–2017 год (по оси ординат – количество флаконов/упаковок препарата)*

Следующим шагом нашей работы мы решили оценить достаточно ли закупаемого количества препаратов апрепитанта для обеспечения потребности онкологических пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию – хотя бы для тех пациентов, которым были назначены режимы лечения с использованием цисплатина. Для получения ответа на этот вопрос нами была проанализирована база данных о проведенных государственных закупках и оценено потребление цисплатина государственными учреждениями здравоохранения за аналогичный период времени.

Всего было идентифицировано 402 электронных аукциона на закупку цисплатина, проведенных в период с 01 января 2015 года по 01 января 2018 года. Суммарно в ходе их проведения было закуплено 32 474 890 мг цисплатина. С учетом средней курсовой дозы цисплатина 75 мг/м² и средней площади поверхности тела пациента 1,8 м² закупленное количество цисплатина эквивалентно проведению **240 555** курсов высокоэметогенной химиотерапии. Соответственно, исходя из вышеприведенных данных о количестве препаратов апрепитанта, поступающего в государственные учреждения здравоохранения, потребность в адекватной и современной противорвотной терапии могла быть обеспечена не более чем у 32% пациентов, получающих цисплатин-содержащие режимы лечения.

Напомним, что в настоящее время помимо цисплатина к высокоэметогенным препаратам также относят доксорубицин, эпирубицин, ифосфамид и циклофосфамид в высоких дозах, дакарбазин и

Таблица 1.

Соотношение закупок препаратов апрепитанта и цисплатина в различных федеральных округах

Федеральный округ	Апрепитант[1]	Цисплатин[2]	Обеспеченность (%)
Центральный	18647	77875	23,9%
• в т.ч. Москва и МО	8980	35439	25,3%
• остальной регион	9667	42436	22,7%
СЗФО	35546	35884	99,1%
• в т.ч. СПб и область	30398	19359	157,0%
• остальной регион	5148	16225	31,7%
Сибирский	7650	14030	54,5%
Южный и СКФО	5505	47624	11,6%
Уральский	4843	22260	21,8%
Приволжский	3390	38390	8,8%
Дальневосточный	1464	4493	32,6%
Всего	77045	240555	32%

МО – Московская Область, СПб – Санкт-Петербург, СЗФО – Северо-Западный Федеральный округ, СКФО – Северо-Кавказский Федеральный Округ; [1] – указано количество пачек, 1 пачка = 1 курс терапии; [2] – указано количество курсов терапии.

карбоплатин в дозе AUC≥4. Указанные препараты не были включены в анализ по причинам, подробно описанным в разделе «Обсуждение».

Для оценки снабжения препаратами апрепитанта различных регионов Российской Федерации мы дополнительно проанализировали закупки в различных регионах нашей страны. При более подробном анализе данных было выявлено, что 39 378 упаковок апрепитанта/ фосапрепитанта (51,1%) – более половины закупаемых объемов препаратов – приходится

Таблица 2.

Динамика обеспеченности препаратами апрепитанта в различных регионах России

	2015			2016			2017		
	АПР	**ЦИС**	**КО, %**	**АПР**	**ЦИС**	**КО, %**	**АПР**	**ЦИС**	**КО, %**
ДФО	240	1093	22%	405	2252	18%	819	1148	71%
Приволжский ФО	847	13360	6%	1343	10189	13%	1200	14823	8%
СЗФО	2432	11747	21%	7386	11385	65%	25529	11270	227%
без СПб и ЛО	*1230*	*8154*	*15%*	*1866*	*4515*	*41%*	*2119*	*2374*	*89%*
в т. ч. СПб и ЛО	*1202*	*3592*	*33%*	*5520*	*6870*	*80%*	*23410*	*8896*	*263%*
Сибирский ФО	1945	4737	41%	1085	5550	20%	4620	3743	123%
Уральский ФО	757	7123	11%	1236	9002	14%	2850	6135	46%
Центральный ФО	4472	29720	15%	4473	25546	18%	9702	24091	40%
без Москвы и МО	*2069*	*15818*	*13%*	*1921*	*14494*	*13%*	*5677*	*13605*	*42%*
в т. ч. Москва и МО	*2403*	*13902*	*17%*	*2552*	*11052*	*23%*	*4025*	*10486*	*38%*
Южный и СКФО	600	22594	3%	1680	16401	10%	3424	8629	40%

ФО – федеральный округ, ДФО – Дальневосточный Федеральный округ, СЗФО – Северо-Западный Федеральный Округ, СКФО – Северо-Кавказский Федеральный Округ, МО – Московская Область, СПб – Санкт-Петербург, ЛО – Ленинградская Область; КО – коэффициент обеспеченности.



Рис. 2. *Обеспеченность различных регионов Российской Федерации препаратами апрепитанта (соотношение количества закупаемых препаратов апрепитанта и цисплатина)*

на онкологические клиники, расположенные на территории Москвы/ Московской Области (11,6% [8980 упаковок]) и Санкт-Петербурга/ Ленинградской области (39,5% [30 398]). На долю всей остальной территории нашей страны остается меньшая часть препарата, что свидетельствует о выраженной неравномерности обеспечения пациентов препаратами апрепитанта. Результаты анализа обеспеченности различных федеральных округов России суммированы в табл. 1.

Как видно из табл. 1, наилучшая обеспеченность препаратами апрепитанта отмечается в СЗФО и Сибирском федеральном округе, но, как отмечалось выше, в первом случае практически весь объем закупок препаратов апрепитанта приходится на Санкт-Петербург и Ленинградскую область. Кроме того 2335 (26%) упаковок апрепитанта в Москве было закуплено учреждениями, специализирующихся на детской онкологии. Во «взрослые» городские учреждения здравоохранения поступило 6445 упаковок препарата, таким образом, показатель обеспеченности взрослого населения Москвы составил всего 18,3%.

В тоже время показатель обеспеченности препаратами апрепитанта в Приволжском федеральном округе составил всего 8,8%, а в Южном федеральном округе и СКФО – 11,6%, что указывает на выраженный дефицит NK_1-ингибиторов во входящих в состав этих федеральных округов регионах и низкую доступность эффективной антиэметогенной терапии. На рис. 2 представлены графические данные по обеспеченности различных регионов препаратами апрепитанта.

Мы также проанализировали динамику соотношения закупок цисплатина и препаратов апрепитанта в период 2015–2017 год в различных регионах Российской Федерации. Результаты суммированы в табл. 2. Результаты анализа показали тенденцию к увеличению коэффициента обеспеченности препаратами апрепитанта в 2017 году по сравнению с 2015 и 2016 годами, однако в большинстве регионов данной показатель по-прежнему составляет менее 50%. В Приволжском Федеральном округе обеспеченность препаратами апрепитанта по состоянию на 2017 год составила всего 8%.

Таким образом, полученные данные указывают на недостаточное обеспечение онкологических пациентов эффективными противорвотными препаратами – препараты апрепитанта недоступны для большинства онкологических пациентов в России. Это подчеркивает важность принятия мер, направленных на повышение доступности современных методов профилактики ТиР, а также разработки и внедрения в практику новых режимов противорвотной терапии.

Обсуждение

Клинические рекомендации всех профессиональных сообществ единодушно указывают на то, что применение апрепитанта (или других препаратов класса ингибиторов NK_1-рецепторов) является обязательным при лечении всех пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Это может создавать впечатление, что все или, по крайней мере, большинство пациентов, которым назначаются препараты с высоким эметогенным потенциалом, получают трехкомпонентные схемы профилактики ТиР. В своем исследовании мы впервые в России проанализировали реальную ситуацию с обеспечением онкологических пациентов препаратами апрепитанта.

Для оценки количества пациентов, нуждающихся в трехкомпонентной антиэметогенной терапии, был выбран цисплатин – препарат, обладающий наибо-

лее ярко выраженными эметогенными свойствами. Он широко используется в клинической практике и составляет основу лекарственной терапии для большинства злокачественных новообразований. Кроме того, этот препарат относится к высокоэметогенным вне зависимости от применяемой дозировки, в отличие от таких противоопухолевых агентов, как циклофосфамид, ифосфамид, доксорубицин, эпирубицин и карбоплатин. Перечисленные препараты могут применяться в сочетании с другими высокоэметогенными препаратами, что также затрудняет корректную оценку общего количества пациентов, которые получают терапию.

Результаты проведенного анализа продемонстрировали, что не более 32% пациентов в России, получающих цисплатин-содержащие режимы химиотерапии, могут быть обеспечены апрепитантом исходя из количества препаратов апрепитанта, закупаемого государственными учреждениями здравоохранения. То есть, 68% пациентов получает профилактическую двухкомпонентную антиэметогенную терапию, которая характеризуется значительно меньшей эффективностью по сравнению с режимами, включающие антагонистыNK$_1$-рецепторов.

Была отмечена значительная межрегиональная вариабельность в обеспеченности онкологических клиник препаратами апрепитанта. Наилучшие показатели обеспеченности были зарегистрированы в СЗФО (99,1%), однако при более подробной оценке распределения препарата было выявлено, что данный показатель достигается исключительно за счет хорошего снабжения препаратами апрепитанта Санкт-Петербурга, в то время как на остальной территории региона показатель соответствует среднему по стране (31,7%). Показатель обеспеченность препаратами апрепитанта в Москве был несколько ниже, чем в среднем по России, особенно – с учетом только препарата, закупленного в учреждения, оказывающие помощь взрослым пациентам.

В тоже время, результаты нашего исследования показали, что пациенты, проживающие в Южном федеральном округе и СКФО, Приволжском федеральном округе, практически не имеют доступа к эффективной антиэметогенной терапии – обеспеченность этих территорий препаратами апрепитанта составила всего 8,8–11,6%. Только каждый десятый онкологический пациент, проживающий в этих регионах, имеет доступ к препаратам апрепитанта. Напомним, что по данным Федеральной Службы Государственной Статистики, на территории указанных федеральных округов проживает более 55 млн человек – около 38% населения Российской Федерации [13]. При оценке динамики потребления препаратов апрепитанта в различных регионах было выявлено, что за период 2015–2017 год в большинстве федеральных округов обеспеченность пациентов препаратами апрепитанта улучшилась – за исключением Приволжского федерального округа, где показатель обеспеченность в 2017 году составлял всего 8%.

Естественно, использованная методология проведения расчетов не позволяет оценить 100% закупок препаратов апрепитанта и цисплатина государственными учреждениями – статья 99 44-ФЗ допускает исключения для закупок, чья сумма не превышает 100 тыс. рублей, таким образом, небольшое количество препаратов может поступать в учреждения здравоохранения, минуя аукционную систему государственных закупок. Тем не менее, сумма таких закупок не может превышать 5% от совокупного объема годовых закупок. Следовательно, не приходится ожидать, что препараты, которые могут закупаться на основе внеконкурсных закупок, способны оказать значительное влияние на снабжение учреждений здравоохранения лекарственными средствами [14].

Причины этого, вероятнее всего, кроются в недостаточном финансировании здравоохранения. Отметим, что в соответствии с данными ФФОМС, около 30% и 20% онкологических пациентов, получающих медицинскую помощь в условиях круглосуточного и дневного стационаров, получают её в рамках 146 и 54 групп КСГ. В 2018 году тарифы на оказания медицинской помощи для этих групп КСГ составляли 4765,80–19032,32 и 2782–7694,24 руб. В свою очередь, наиболее популярными режимами химиотерапии в составе указанных групп КСГ являются [15, 16]:

- цисплатин-содержащие режимы (этопозид + цисплатин, фторурацил + доксорубицин + циклофосфамид, цисплатин + фторурацил);
- доксорубицин- и карбоплатин-содержащие режимы (АС, этопозид + карбоплатин, карбоплатин, паклитаксел + карбоплатин);
- другие режимы химиотерапии.

Соответственно, наивным будет предположение, что при таких тарифах на оказание медицинской помощи клиники смогут активно включать апрепитант в режимы высокоэметогенной химиотерапии при стоимости этого препарата ≈4500 руб. за курс.

С другой стороны, в настоящее время значительная доказательная база указывает на возможность замены дорогостоящих антагонистов NK1-рецепторов на альтернативные препараты, например – атипичный антипсихотический препарат оланзапин. Этот препарат обладает ингибирующей активностью в отношении 5-HT$_{2a}$, 5-HT$_{2c}$, 5-HT$_3$, 5-HT$_6$ рецепторов, дофаминовых рецепторов (D_{1-4}), H$_1$-гистаминовых рецепторов, а также холинергической и адренергической систем путей передачи сигнала в центральной нервной системе.

В 2011 году Navari и соавт. опубликовали результаты исследования III фазы (n=241). Авторы показали, что оланзапин- и апрепитант-содержащие режимы противорвотной терапии могут обладать сопоставимой активностью. Полный контроль ТиР был достигнут у 77% пациентов в группе оланзапина

и 73% в группе апрепитанта (p>0,05). Оланзапин превосходил апрепитант в контроле над тошнотой (69% и 38%, p<0,05) [17]. Эффективность этого препарата была продемонстрирована и в ряде других рандомизированных исследований [18–20]. В то же время стоимость оланзапина не превышает 200 руб. на один курс химиотерапии. С учетом высокой клинической эффективности и фармакоэкономических преимуществ, оланзапин может стать основой для разработки режимов профилактики ТиР.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о неудовлетворительном качестве проведения профилактической антиэметогенной терапии в рутинной клинической практике, что подчеркивает важность как улучшения финансирования оказания противоопухолевой терапии за счет включения в схемы апрепитанта, так и разработки с последующим внедрением в практику новых режимов профилактики ТиР.

Список литературы

1. *De Vita V.T., Chu E.* A History of Cancer Chemotherapy // Cancer Research. – 2008. – Vol. 68, № 21. – P. 8643–8653.
2. *Hesketh P.J., Kris M.G., Grunberg S.M., Beck T., Hainsworth J.D., Harker G., Aapro M.S., Gandara D., Lindley C.M.* Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy // J Clin Oncol. – 1997. – Vol. 15, № 1. – P. 103–109.
3. *Aapro M., Alberts D.* High-dose dexamethasone for prevention of cis-platin-induced vomiting // Cancer Chemother Pharmacol. – 1981. – Vol. 7, № 1. – P. 11–14.
4. *Navari R.M., Aapro M.* Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting // N Eng J Med. – 2016. – Vol. 374, № 14. – P. 1356–1367.
5. *Poli-Bigelli S., Rodrigues-Pereira J., Carides A.D., Julie Ma G., Eldridge K., Hipple A., Evans J.K., Horgan K.J., Lawson F.* On behalf of the Aprepitant Protocol 054 Study Group. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America // Cancer. – 2003. – Vol. 97, № 12. – P. 3090–3098.
6. *Hesketh P.J., Grunberg S.M., Gralla R.J., Warr D.G., Roila F., de Wit R., Chawla S.P., Carides A.D., Ianus J., Elmer M.E., Evans J.K., Beck K., Reines S., Horgan K.J.* The Oral Neurokinin-1 Antagonist Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients Receiving High-Dose Cisplatin – The Aprepitant Protocol 052 Study Group // J Clin Oncol. – 2003. – Vol. 21, № 22. – P. 4112–4119.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis.National Comprehensive Cancer Network, 2019. – [Электронный источник]. – URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf. Дата обращения: 22 июля,2019.
8. *Grunberg S.M., Warr D., Gralla R.J., Rapoport B.L., Hesketh P.J., Jordan K., Espersen B.T.* Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity – state of the art // Support Care Cancer. – 2011. – Vol. 19, № S1. – P. 43–47.
9. *Абрамов М., Болотина Л., Булавина И., Горбунова В., Давиденко И., Жукова Л., Королева И., Казанцева М., Личиницер М., Манихас Г., Поддубная И., Птушкин В., Серяков А., Снеговой А., Тюляндин С., Хасанов Р.* Ассоциация Онкологов России. Клинические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у больных, получающих химио- и лучевую противоопухолевую терапию. 2014. – [Электронный источник]. – URL: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/49.pdf. Дата обращения: 22 июля 2019.
10. *Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Когония Л.М., Королева И.А., Семиглазова Т.Ю.* Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2018. –Т. #3s2. – С. 502–511.
11. *Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E., Bohlke K., Barbour S.Y., Clark-Snow R.A., Danso M.A., Dennis K., Dupuis L.L., Dusetzina S.B., Eng C., Feyer P.C., Jordan K., Noonan K., Sparacio D., Somerfield M.R., Lyman G.H.* Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update // J Clin Oncol. – 2017. – Vol. 35, № 28. – P. 3240–3261.
12. *Warr D.G., Hesketh P.J., Gralla R.J., Muss H.B., Herrstedt J., Eisenberg P.D., Raftopoulos H., Grunberg S.M., Gabriel M., Rodgers A., Bohidar N., Klinger G., Hustad C.M., Horgan K.J., Skobieranda F.* Efficacy and Tolerability of Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients With Breast Cancer After Moderately Emetogenic Chemotherapy // J Clin Oncol. – 2005. –Vol. 23, № 12. – P. 2822–2830.
13. Федеральная Служба Государственной Статистики Российской Федерации. Численность Населения России, Федеральных Округов, Субъектов Российской Федерации, Городских Округов, Муниципальных Районов, Городских и Сельских Поселений. – [Электронный источник]. – URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/afc8ea004d56a39ab251f2bafc3a6fce.Дата обращения: 22 июля 2019.
14. Федеральный Закон. О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд // Федеральный закон. – [Электронный источник]. – URL: http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102164547. Дата обращения: 22 июля 2019.

15. *Авксентьева М.В.* Проблемы и перспективы оплаты онкологической помощи по клинико-статистическим группам. 2018. – [Электронный источник]. – URL: http://www.oncology-association.ru/files/lectures/ksg_onco_2018_11_07_DVFO.pdf. Дата обращения: 22 июля 2019.

16. *Авксентьева М., Омельяновский В., Петровский А., Давыдов М., Железнякова И., Тюляндин С., Ледовских Ю., Трякин А., Зуев А., Федяев Д., Федянин М., Гордеев С., Лазарева М., Семакова Е., Кравцов А.* Новые подходы к формированию клинико-статистических групп, объединяющих случаи госпитализации для лекарственного лечения злокачественных новообразований // Медицинские технологии. – 2018. – Т. 32, № 2. – С. 8–23.

17. *Navari R.M., Gray S.E., Kerr A.C.* Olanzapine versus Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Randomized Phase III Trial // J Support Oncol. – 2011. – Vol. 9. – P. 188–195.

18. *Navari R.M., Qin R., Ruddy K.J., Liu H., Powell S.F., Bajaj M., Dietrich L., Biggs D., Lafky J.M., Loprinzi C.L.* Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 375. – P. 134–42.

19. *Румянцев А.А., Глазкова Е.В., Насырова Р.Ю., Игнатова Е.О., Читиа Л.В., Попова А.С., Эльснукаева Х.Х., Покатаев И.А., Тюляндина А.С., Стенина М.Б., Фролова М.А., Буланов А.А., Федянин М.Ю., Сехина О.В., Трякин А.А., Тюляндин С.А.* Оланзапини Апрепитант в профилактике тошноты и рвоты первые результаты рандомизированного исследования II фазы// Практическая онкология. – 2018. – Т. 19, № 4. – С. 420–427.

20. *Zhang Z., Zhang Y., Chen G., Hong S., Yang Y., Fang W., Luo F., Chen X., Ma Y., Zhao Y., Zhan J., Xue C., Hou X., Zhou T., Ma S., Gao F., Huang Y., Chen L., Zhou N., Zhao H., Zhang L.* Olanzapine-Based Triple Regimens Versus Neurokinin-1 Receptor Antagonist-Based Triple Regimens in Preventing Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting Associated with Highly Emetogenic Chemotherapy: A Network Meta-Analysis //Oncologist. – 2018. – Vol. 23, № 5. – P. 603–616.

References

1. *De Vita V.T., Chu E.* A History of Cancer Chemotherapy. Cancer Research. 2008 Nov 1; 68(21): 8643-53. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6611.

2. *Hesketh P.J., Kris M.G., Grunberg S.M., Beck T., Hainsworth J.D., Harker G., Aapro M.S., Gandara D., Lindley C.M.* Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. J Clin Oncol. 1997 Jan; 15(1): 103-9. doi: 10.1200/JCO.1997.15.1.103.

3. *Aapro M., Alberts D.* High-dose dexamethasone for prevention of cis-platin-induced vomiting. Cancer ChemotherPharmacol. 1981; 7(1): 11-4. doi: 10.1007/BF00258206.

4. *Navari R.M., Aapro M.* Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. N Engl J Med. 2016 Apr 7; 374(14): 1356-67. doi: 10.1056/NEJMra1515442.

5. *Poli-Bigelli S., Rodrigues-Pereira J., Carides A.D., Julie Ma G., Eldridge K., Hipple A., Evans J.K., Horgan K.J., Lawson F.* On behalf of the Aprepitant Protocol 054 Study Group. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. Cancer. 2003 Jun 15; 97(12): 3090-8. doi: 10.1002/cncr.11433.

6. *Hesketh P.J., Grunberg S.M., Gralla R.J., Warr D.G., Roila F., de Wit R., Chawla S.P., Carides A.D., Ianus J., Elmer M.E., Evans J.K., Beck K., Reines S., Horgan K.J.* The Oral Neurokinin-1 Antagonist Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients Receiving High-Dose Cisplatin – The Aprepitant Protocol 052 Study Group. J Clin Oncol. 2003 Nov 15; 21(22): 4112-9. doi: 10.1200/JCO.2003.01.095.

7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. National Comprehensive Cancer Network, 2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf. Accessed at: 22 July 2019.

8. *Grunberg S.M., Warr D., Gralla R.J., Rapoport B.L., Hesketh P.J., Jordan K., Espersen B.T.* Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity – state of the art. Support Care Cancer. 2011 Mar; 19 Suppl 1: S43-7. doi: 10.1007/s00520-010-1003-x.

9. *Abramov M., Bolotina L., Bulavina I., Gorbunova V., Davidenko I., Zhukova L., Koroleva I., Kazanceva M., Lichinicer M., Manibas G., Poddubnaja I., Ptushkin V., Serjakov A., Snegovoj A., Tjuljandin S., Hasanov R.* Association of Oncologists of Russia. Clinical recommendations for the prevention and treatment of nausea and vomiting in patients receiving chemotherapy and radiation antitumor therapy. 2014. Available at: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/49.pdf. Accessed at: 22 July 2019.

10. *Vladimirova L.J., Gladkov O.A., Kogonija L.M., Koroleva I.A., SemiglazovaT.J.* Practical recommendations for the prevention and treatment of nausea and vomiting in cancer patients. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO. 2018; #3s2: 502-11. doi: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-502-511.

11. *Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E., Bohlke K., Barbour S.Y., Clark-Snow R.A., Danso M.A., Dennis K., Dupuis L.L., Dusetzina S.B., Eng C., Feyer P.C., Jordan K., Noonan K., Sparacio D., Somerfield M.R., Lyman G.H.* Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2017 Oct 1; 35(28): 3240-3261. doi: 10.1200/JCO.2017.74.4789.

12. *Warr D.G., Hesketh P.J., Gralla R.J., Muss H.B., Herrstedt J., Eisenberg P.D., Raftopoulos H., Grunberg S.M., Gabriel M., Rodgers A., Bohidar N., Klinger G., Hustad C.M., Horgan K.J., Skobieranda F.* Efficacy and Tolerability of

Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients With Breast Cancer After Moderately Emetogenic Chemotherapy. J Clin Oncol. 2005 Apr 20; 23(12): 2822-30. doi: 10.1200/JCO.2005.09.050.

13. Federal State Statistics Service of the Russian Federation. Population of Russia, Federal Districts, Subjects of the Russian Federation, Urban Districts, Municipal Areas, Urban and Rural Settlements. Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/afc8ea004d56a39ab251f2bafc3a6fce. Accessed at: 22 July 2019.

14. The federal law. About the contract system in the field of procurement of goods, works, services to meet state and municipal needs. Sect. 93. Available at: http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102164547. Accessed at: 22 July 2019.

15. *Avxentyeva M.V.* Problems and prospects for the payment of cancer care for clinical and statistical groups. 2018. Available at: http://www.oncology-association.ru/files/lectures/ksg_onco_2018_11_07_DVFO.pdf. Accessed at: 22 July 2019.

16. *Avxentyeva M.V., Omelyanovskiy V.V., Petrovskiy A.V., Davydov M.I., Zheleznyakova I.A., Tyulyandin S.A., Ledovskikh Y.A., Tryakin A.A., Zuyev A.V., Fedyaev D.V., Fedyanin M.Y., Gordeev S.S., Lazareva M.L., Semakova E.V., Kravtsov A.A.* New Approaches to the Development of Diagnostic Related Groups for Cancer Pharmacotherapy in Russian Federation. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2018; 2(32): 8-22. doi: 10.31556/2219-0678.2018.32.2.008-022.

17. *Navari R.M., Gray S.E., Kerr A.C.* Olanzapine versus Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Randomized Phase III Trial. J Support Oncol 2011; 9: 188-195. doi: 10.1016/j.suponc.2011.05.002.

18. *Navari R.M., Qin R., Ruddy K.J., Liu H., Powell S.F., Bajaj M., Dietrich L., Biggs D., Lafky J.M., Loprinzi C.L.* Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. N Engl J Med 2016; 375: 134-42. doi: 10.1056/NEJMoa1515725.

19. *Rumyantsev A.A., Glazkova E.V., Nasyrova R.Y., Chitia L.V., Ignatova E.O., Popova A.S., Elsnukaeva Kh.Kh, Pokataev I.A., Tyalyandina A.S., Frolova M.A., Bulanov A.A., Fedyanin M.Y., Sekhina O.V., Tryakin A.A., Tjulandin S.A.* Olanzapine versus aprepitant in patients receiving high-emetogenic chemotherapy: interim analysis of randomized phase II trial. Practical Oncology, 2018; 19; 4; 420-427. doi: 10.31917/1903419.

20. *Zhang Z., Zhang Y., Chen G., Hong S., Yang Y., Fang W., Luo F., Chen X., Ma Y., Zhao Y., Zhan J., Xue C., Hou X., Zhou T., Ma S., Gao F., Huang Y., Chen L., Zhou N., Zhao H., Zhang L.* Olanzapine-Based Triple Regimens Versus Neurokinin-1 Receptor Antagonist-Based Triple Regimens in Preventing Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting Associated with Highly Emetogenic Chemotherapy: A Network Meta-Analysis. Oncologist. 2018 May; 23(5): 603-616. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0378.

© А.А. Михетько и др., 2019
УДК 616.37-006-076.5
ББК 55.694.136-4
DOI: 10.31917/2003253

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Михетько, О.В. Ивко, С.В. Петрик, О.Б. Ткаченко, М.В. Гринкевич, А.Н. Сидорова, Ю.В. Петрик, Е.С. Шалина, А.А. Михетько

MODERN POSSIBILITIES OF CYTOLOGICAL DIAGNOSIS OF PANCREATIC TUMORS

А.А. Михетько
Кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией цитологии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.
E-mail: amikhetko@mail.ru.
SPIN-код: 3988-1947,
Author ID: 932425.

О.В. Ивко
Кандидат медицинских наук, врач патологоанатом, патологоанатомическое отделение с прозектурой, научный сотрудник отделения морфологии опухолей.
E-mail: ivko-o.v@yandex.ru.
SPIN-код: 1878-7396,
Author ID: 611322.

С.В. Петрик
Кандидат медицинских наук, врач-хирург, отделение малой хирургии.
E-mail: badabum84@mail.ru.
SPIN-код: 7701-1758,
Author ID: 867405.

О.Б. Ткаченко
Заведующий отделением эндоскопии, врач-эндоскопист, научный сотрудник.
E-mail: tkachenkoob@gmail.com.
SPIN-код: 1323-0896,
Author ID: 896686.

М.В. Гринкевич
Кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист, отделение эндоскопии.
E-mail: aarmasheva@mail.ru.
SPIN-код: 7636-0551,
Author ID: 1033735.

А.Н. Сидорова
Врач-эндоскопист, лаборант-исследователь отделения эндоскопии.
E-mail: sergeeva_a_n@mail.ru.
SPIN-код: 9022-4125,
Author ID: 1033723.

Ю.В. Петрик
Врач-эндоскопист, лаборант-исследователь отделения эндоскопии.
E-mail: uvpetrik@mail.ru.
SPIN-код: 2559-4294,
Author ID: 1033714.

Е.С. Шалина
Врач клинической лабораторной диагностики, лаборатория цитологии.
E-mail: shalinakatya@ya.ru.
SPIN-код: 3630-3227,
Author ID: 1023595.

А.А. Михетько
Врач, клинический ординатор, патологоанатомическое отделение с прозектурой.
E-mail: mikhetkoaa@gmail.com.
SPIN-код: 7624-7260,
Author ID: 1033914.

A.A. Mihetko
Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Cytology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 197758, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya St., 68.
E-mail: amikhetko@mail.ru.
SPIN code: 3988-1947,
Author ID: 932425.

O.V. Ivko
Candidate of Medicine, Doctor Pathologist,
Pathological Department with a Prosecture,
Researcher of Department of Tumor Morphology.
E-mail: ivko-o.v@yandex.ru.
SPIN code: 1878-7396,
Author ID: 611322.

S.V. Petrik
Candidate of Medicine, Surgeon,
Department of Minor Surgery.
E-mail: badabum84@mail.ru.
SPIN code: 7701-1758,
Author ID: 867405.

O.B. Tkachenko
Head of Endoscopy Department, Endoscopist,
Researcher.
E-mail: tkachenkoob@gmail.com.
SPIN code: 1323-0896,
Author ID: 896686.

M.V. Grinkevich
Candidate of Medicine, Endoscopist,
Endoscopy Department.
E-mail: aarmasheva@mail.ru.
SPIN code: 7636-0551,
Author ID: 1033735.

A.N. Sidorova
Endoscopist,
Laboratory Assistant of Department
of Endoscopy.
E-mail: sergeeva_a_n@mail.ru.
SPIN code: 9022-4125,
Author ID: 1033723.

J.V. Petrik
Endoscopist,
Laboratory Assistant of Department of Endoscopy.
E-mail: uvpetrik@mail.ru.
SPIN code: 2559-4294,
Author ID: 1033714.

E.S. Shalina
Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics,
Cytology Laboratory.
E-mail: shalinakatya@ya.ru.
SPIN code: 3630-3227,
Author ID: 1023595.

A.A. Mihetko
Doctor, Clinical Resident,
Pathological Department with a Prosecture.
E-mail: mikhetkoaa@gmail.com.
SPIN code: 7624-7260,
Author ID: 1033914.

Цель работы. Оценка эффективности цитологического метода в диагностике новообразований ПЖ.

Материал и методы. Проанализированы 152 пункции (5 кистозных и 144 солидных образований ПЖ), выполненных за 3 года (2016–2018 года) в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова у 149 больных амбулаторно.

Результаты. Материал для цитологического исследования был признан информативным в 148 (97,4%) и неинформативным в 4 (2,6%) из 152 биопсий. Результаты цитологического исследования удалось сопоставить с данными гистологии у 111 больных. Злокачественный процесс при цитологическом исследовании был правильно установлен у 93 из 97 пациентов (у 87 в утвердительной и у 6 в предположительной форме), доброкачественный процесс в 13 из 14 случаев (у одного больного цитологическое подозрение на злокачественный процесс при гистологическом исследовании не подтвердилось). Таким образом, чувствительность цитологического метода составила 95,6%, специфичность – 100%, эффективность – 96,1%. При этом преимуществом цитологического метода является малая травматичность, низкая себестоимость и быстрота получения результата.

Заключение. Результаты цито-гистологических сопоставлений показали высокую эффективность (96,1%) цитологического метода в диагностике новообразований ПЖ. Цитологический метод, особенно дополненный ИЦХ, может быть широко использован в онкологической практике для морфологической диагностики опухолевых процессов ПЖ.

Ключевые слова: *поджелудочная железа, пункционная биопсия, цитологическая диагностика, цито-гистологические сопоставления.*

Objectives of the study. Efficiency assessment of cytological methods in the diagnosis of pancreatic tumors.

Material and methods. Our study includes results of 152 pancreatic fine needle aspirations of solid and cystic tumors, from 149 patients of the N.N. Petrov Cancer Research Center for the 3-year period (2016–2018).

Results. Representative cell material for morphological studies was obtained in 97,4% of cases. The results of cytological examination of 111 patients with pancreatic tumors were compared with histological data. Malignant process was correctly established in 93 out of 97 patients, benign process – in 13 out of 14 cases. The effectiveness of cytological examination was 96,1%, sensitivity – 95,6%, specificity – 100%.

Conclusion. Pancreatic fine-needle aspiration cytology is safe, rapid, accurate and cost-beneficial modality of investigation of pancreatic mass lesion.

Keywords: *pancreas, fine-needle aspiration cytology, cytological diagnosis, cytohistological correlation.*

Введение

Злокачественные опухоли поджелудочной железы (ПЖ) являются одной из самых распространенных причин смерти от злокачественных новообразований в мире. На сегодняшний день причины возникновения рака ПЖ не достаточно изучены. К факторам риска относят курение, которое увеличивает риск развития рака ПЖ на 75% в сравнении с некурящими, а также генетическую предрасположенность, ожирение, сахарный диабет, малоподвижный образ жизни и др. [1, 2]. Заболеваемость этими опухолями продолжает неуклонно расти, в том числе и в нашей стране. Отмечается прирост стандартизированного показателя заболеваемости раком ПЖ в России с 2007 по 2017 год на 27% у мужчин и на 35% у женщин. Если ранее считалось, что рак ПЖ в 2 и более раза чаще возникает у мужчин, то в последнее 10-летие в нашей стране заболеваемость у мужчин лишь незначительно выше чем у женщин, например, в 2017 году – 13,4 и 12,26 на 100 тыс., соответственно [3, 4]. Похожая ситуация отмечается также в США, европейских странах, Японии и Китае [1, 2].

Возможно, высокие темпы прироста заболеваемости обусловлены успехами диагностики, в том числе развитием лучевых и эндоскопических методов диагностики, а также малоинвазивных технологий, таких как тонкоигольная аспирационная биопсия при эндоскопической ультрасонографии (ЭУС-ТАБ). Однако при этом ранняя диагностика рака ПЖ в России не превышает 17–18%, а предполагаемая 5-летняя выживаемость при раке данной локализации составляет менее 5–6%. Причиной такой ситуации является, более вероятно, тот факт, что основной нозологической формой рака ПЖ является протоковая аденокарцинома, составляющая 80–85% опухолей данной локализации, которая часто на ранних стадиях течет бессимптомно. Еще около 5% составляют нейроэндокринные опухоли (НЭО), которые имеют, как правило, более благоприятный прогноз [5, 6].

Инструментальные методы диагностики, такие как компьютерная томография, ультразвук, эндоскопическая ультрасонография, дают возможность диагностировать образование в ПЖ и оценить его основные характеристики: размеры, локализацию в органе, взаимоотношение с окружающими тканями, инвазию в крупные сосуды и т. д. Далее для уточнения диагноза требуется морфологическая верификация, где, наряду с гистологическим методом исследования, может применяться и цитологический, как в комбинации с гистологическим, так и самостоятельно [5, 7, 8, 9, 10]. Рутинное цитологическое исследование материала может быть дополнено иммуноцитохимическим (ИЦХ) исследованием, которое, в свою очередь, выполняется как на традиционных цитологических препаратах, так и на материале клеточного блока (КБ) [11, 12, 13].

По многочисленным сообщениям в литературе вариантом выбора является тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндоскопической ультрасонографии (ЭУС-ТАБ), имеющая ряд преимуществ в отношении визуализации процесса, высокую чувствительность, но требующая наличия дорогостоящего оборудования и расходных материалов [7, 8, 14]. Чрескожные пункционные трепан биопсии ПЖ (ТБ) проводятся в основном под контролем ультразвука (УЗ) с помощью биопсийного пистолета. Метод ТБ позволяет получить материал как для цитологического, так и гистологического исследования, что является несомненным преимуществом. К недостаткам чрескожной ТБ под УЗ наведением относят проблемы с визуализацией небольших новообразований (менее 20 мм), особенно в теле и хвосте ПЖ, отсутствие безопасного акустического окна к мишени и риск диссеминации опухолевых клеток в биопсийном канале [8, 10, 14].

В настоящее время в клинике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, применяются два способа морфологической верификации опухолей ПЖ на дооперационном этапе. Это чрескожная ТБ под контролем УЗ с получением материала для цитологического и гистологического исследования и ЭУС-ТАБ со взятием материала для цитологического исследования.

Большинство авторов, особенно зарубежных, сообщают о высокой эффективности цитологического метода в диагностике новообразований ПЖ (чувствительность – 78–99%, специфичность – 82–100%) [7, 10, 15]. Для наиболее четкого взаимопонимания между цитологами и врачами клинических специальностей группой экспертов общества цитопатологов Пананиколау (США) в 2015 году была разработана и представлена система цитоморфологической оценки патологии панкреатобилиарной зоны (аналог системы Bethesda для щитовидной железы) [16]. Однако в нашей стране отношение к цитологическому методу как способу морфологического подтверждения диагноза при опухолях ПЖ по-прежнему остается неоднозначным.

Целью настоящего исследования является оценка эффективности цитологического метода в диагностике новообразований ПЖ.

Материалы и методы: проанализированы 152 пункции (5 кистозных и 144 солидных образований ПЖ), выполненные за 3 года (2016–2018 года) в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова у 149 больных амбулаторно. В 80 случаях выполнялась чрескожная ТБ иглой 18 G под контролем УЗ со взятием материала для цитологического и гистологического исследования и в 72 случаях ЭУС-ТАБ иглами EndoFlex и Boston Sientific 22 G со взятием материала для цитологического исследования и, по возможности, изготовлением клеточного блока. Цитологический материал исследовался в лаборатории цитологии, гистологическое исследование производилось в патологоанатомиче-

ском отделении. При попадании в кисту содержимое эвакуировалось целиком и помещалось в пробирку. Приготовление препаратов для цитологического исследования производилось на цитоцентрифуге Cytospin-4. В ряде случаев выполнялось ИЦХ исследование на иммуностейнере Ventana BenchMark GX как на материале КБ, так и на ранее окрашенных цитологических препаратах.

Для определения эффективности цитологического метода были произведены цито-гистологические сопоставления результатов информативного материала от 111 пациентов с солидными образованиями поджелудочной железы, а также на основании полученных данных рассчитаны показатели чувствительности, специфичности и эффективности. Случаи, в которых устанавливался цитологический диагноз «подозрение на рак», либо в которых материал был признан неинформативным, не включались в определение этих показателей.

Результаты и обсуждение. Среди пациентов оказалось 64 мужчины и 85 женщин в возрасте от 15 до 81 года (средний возраст 59 лет). Распределение больных по полу и возрастным группам показало, что 97 (65,1%) из 149 пациентов были в возрасте от 51 до 70 лет. В этой же возрастной категории наиболее часто обнаруживался злокачественный процесс ПЖ (у мужчин в 35 (74,5%) из 47, у женщин в 43 (63,2%) из 68 наблюдений). В возрастной группе 41–50 лет рак у мужчин был обнаружен в 7 случаях из 47 (14,9%), у женщин в 12 (17,6%) из 68 наблюдений. При этом в этой возрастной группе у женщин чаще обнаруживались НЭО и метастатические поражения (в 7 из 12 злокачественных процессов), у мужчин преобладала первичная дуктальная аденокарцинома ПЖ (в 5 из 7 случаев). Соотношение мужчин и женщин в группе со злокачественными поражениями ПЖ составило 1:1,5, что совпадает с литературными данными, указывающими на тот факт, что рак ПЖ в настоящее время развивается у женщин как минимум не реже, чем у мужчин [1, 2, 3, 4].

У 91 (61,1%) пациента опухоль локализовалась в головке, у 34 (22,8%) в теле и у 24 (16,1%) в хвосте ПЖ. Неинформативный материал был получен в 3 (4,2%) случаях из 72 при выполнении ЭУС-ТАБ и в 1 (1,3%) из 80 при выполнении ТБ. Таким образом, цитологическое исследование оказалось возможным в 148 (97,4%) из 152 пункций. Результаты цитологического исследования удалось сопоставить с данными гистологии у 111 больных (табл. 1).

Злокачественный процесс при цитологическом исследовании был правильно установлен у 93 из 97 пациентов (у 87 в утвердительной и у 6 в предположительной форме), доброкачественный процесс в 13 из 14 случаев. У одного пациента цитологическое подозрение на злокачественную опухоль мезенхимальной природы не подтвердилось. Гистологически был диагностирован хронический индуративный панкреатит. У 4 больных были даны ложно-отрицательные цитологические заключения: в 2 случаях в связи со скудностью клеточного состава, в 2-х имела место недооценка клеточных изменений при высокодифференцированной протоковой аденокарциноме (G1). У одного из этих пациентов трудности возникли при интерпретации цитологической картины при первичной протоковой аденокарциноме G1 (материал ЭУС-ТАБ), у другого пациента с ранее диагностированным раком желудка – при метастатическом поражении ПЖ (материал ТБ). Причиной ошибок в обоих случаях послужило отсутствие четких цитологических признаков злокачественности в опухолевых клетках, характерных для аденокарциномы, таких как увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, гиперхромия ядер, визуализация ядрышек, а также относительно «чистый» фон препарата и отсутствие митозов. В случае метастатического поражения в мазках были обнаружены немногочисленные клетки со слабым клеточным и ядерным полиморфизмом на фоне обилия нормальных клеток ацинарного эпителия ПЖ. Данные клеточные скопления были ошибочно расценены как скопления клеток протокового эпителия с реактивными изменениями (рис. 2. А–Б).

О трудности дифференциальной цитологической диагностики высокодифференцированных аденокарцином в ПЖ, как первичных, так и метастатических, сообщается многими авторами [5, 17, 18, 19, 20, 21]. Ложно положительные случаи цитологи-

Таблица 1.

Результаты цито-гистологических сопоставлений. ЛО – ложно отрицательные случаи

Гистология	Количество наблюдений 111	Цитология		
		Злокачественный процесс	Подозрение	Доброкачественный процесс
Злокачественный процесс	97	87 (89,7%)	6 (6,2%)	4 (ЛО) (4,1%)
Доброкачественный процесс	14	–	1 (7,1%)	13 (92,9%)

ческой диагностики рака не были выявлены. Таким образом, чувствительность цитологического метода составила 95,6%, специфичность – 100%, эффективность – 96,1%.

Среди всех гистологически подтвержденных злокачественных опухолей преобладала дуктальная аденокарцинома – 77 (79,4%) из 97 случаев, метастатические поражения были выявлены у 9 (9,4%), НЭО были диагностированы у 6 (6,2%) больных, прочие опухоли у 5 (5,2%) (рис. 1).

Результаты цитологического определения гистологической формы опухоли представлены в табл. 2.

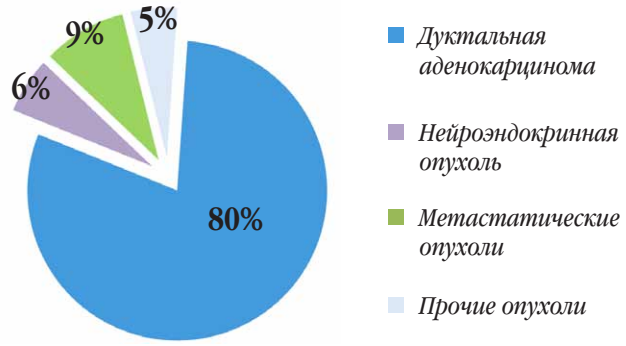


Рис. 1. Структура злокачественных опухолей ПЖ

Таблица 2.

Сопоставление цитологических заключений с гистологической формой опухоли

Доброкачественные процессы		Злокачественные процессы	
гистология	**цитология**	**гистология**	**цитология**
Хронический панкреатит – 4 (28,6%)	Доброкачественный процесс (БДУ) – 4	Протоковая аденокарцинома – 77 (79,4%)	Аденокарцинома – 69 Подозрение на аденокарциному – 5 Ложноотрицательный ответ – 3
Хронический индуративный панкреатит – 2 (14,3%)	Доброкачественный процесс (БДУ) – 1 Подозрение на ЗОМП – 1	НЭО – 6 (6,2 %) Метастаз Нейроэндокринного рака легкого – 1 (1,0%)	НЭО – 7
Доброкачественный процесс (БДУ) – 5 (35,7%)	Доброкачественный процесс (БДУ) – 5	Метастаз СПР – 2 (2,1%)	Подозрение на метастаз СПР – 1, Метастаз СПР – 1
Серозная аденома – 1 (7,1%)	Доброкачественный процесс (БДУ) – 1	Метастаз рака желудка (ВАД) – 1 (1,0%)	Ложноотрицательный ответ – 1
ПАНиН I–II ст. – 2 (14,3%)	ПАНиН I–II ст. – 2	Метастаз рака молочной железы – 1 (1,0%)	Метастаз рака молочной железы – 1
		Метастаз рака толстой кишки – 1 (1,0%)	Слизеобразующая аденокарцинома – 1
		Метастаз меланомы – 1 (1,0%)	Метастаз меланомы – 1
		Метастаз лейомиосаркомы – 1 (1,0%)	Метастаз лейомиосаркомы – 1
		Метастаз липосаркомы – 1 (1,0%)	Метастаз липосаркомы – 1
		Крупноклеточная лимфома – 1 (1,0%)	ЗОНП – 1
		СППО – 2 (2,0%)	СППО – 1 НЭО? СППО? – 1
		Плоскоклеточный рак – 1 (1,0%)	Дуктальная аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой – 1
		ВППН – 1 (1,0%)	Аденокарцинома, коллоидный вариант – 1
Всего: 14 (100%)	14	97 (100%)	97

ПАНиН – Панкреатическая интраэпителиальная неоплазия, ЗОМП – Злокачественная опухоль мезенхимальной природы, ВАД – Высокодифференцированная аденокарцинома, НЭО – Нейроэндокринная опухоль, СПР – Светлоклеточный почечноклеточный рак, ЗОНП – Злокачественная опухоль неэпителиальной природы, СППО – Солидно-псевдопапиллярная опухоль, ВППН – Внутрипротоковая папиллярная неоплазма.

Диагностировать гистологическую форму опухоли при цитологическом исследовании материала ПЖ удалось в 86,6% случаев. Следует отметить, что цитологический метод, дополненный ИЦХ – исследованием с антителами к Синаптофизину и CD56, показал высокую эффективность (100%) в диагностике НЭО ПЖ. Часть ИЦХ-исследований были выполнены нами на окрашенных ранее препаратах (5 из 7 случаев НЭО), часть на материале клеточного блока (2 из 7 НЭО). Преимуществом ИЦХ-исследования на клеточном блоке при диагностике НЭО является возможность определения Ki-67, что является важным критерием оценки злокачественного потенциала опухоли (Grade 1–3) (рис. 2. B–E) [5, 6].

Результат цитоморфологической диагностики поражений ПЖ зависит также от полноты клинических данных о пациенте: информации о наличии онкологического анамнеза, данных инструментальных и лабораторных исследований [10, 15]. При проведении

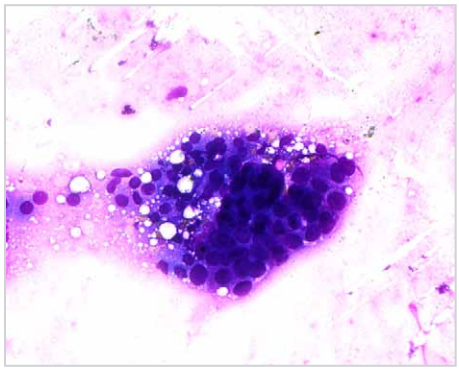


Рис. 2А. *Цитологический препарат. Окраска: азур-эозин. Ув. х40. Группа клеток высокодифференцированной аденокарциномы желудка рядом с нормальными ацинарными клетками ПЖ.*

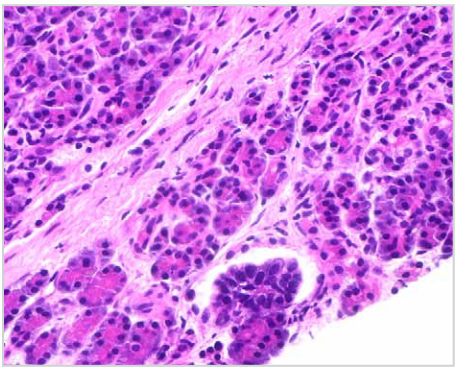


Рис. 2Б. *Гистологический препарат. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. х40. Ткань ПЖ. Комплекс клеток метастатической высокодифференцированной аденокарциномы в просвете сосуда.*

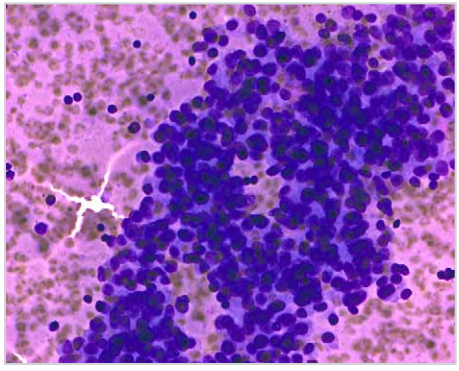


Рис. 2В. *Цитологический препарат Окраска азур-эозин. Ув. х40. Клетки НЭО ПЖ в материале ЭУС-ТАБ.*

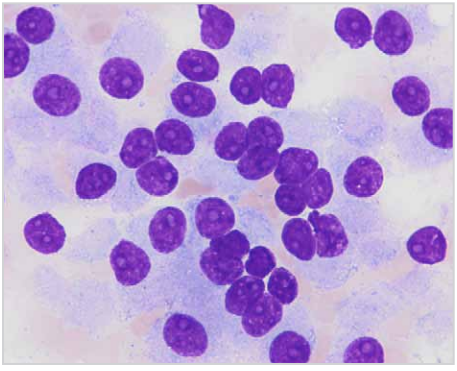


Рис. 2Г. *Цитологический препарат. Окраска азур-эозин. Ув. х100. Клетки НЭО с мономорфными ядрами с мелкозернистой структурой хроматина и отчетливыми увеличенными ядрышками.*

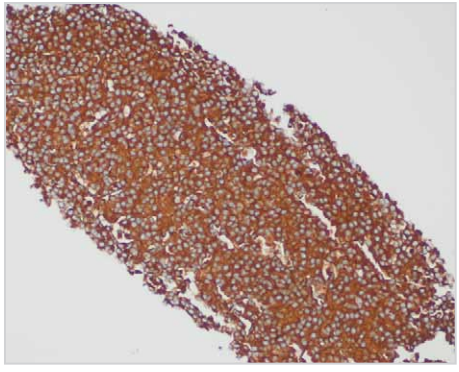


Рис. 2Д. *Клеточный блок. ИЦХ-реакция. Положительная экспрессия синаптофизина в клетках НЭО Ув. х20.*

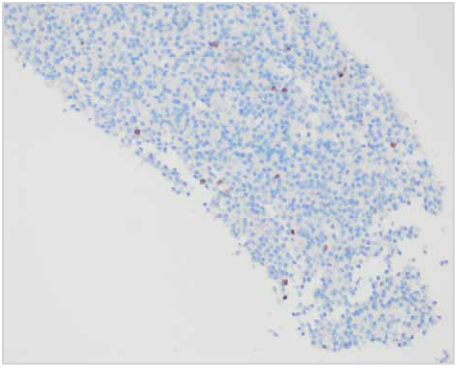


Рис. 2Е. *Клеточный блок. ИЦХ-реакция. Экспрессия Ki-67 (3%) в клетках НЭО Ув. х20.*

ЭУС-ТАБ нужно учитывать возможную необходимость проведения ИЦХ, в связи с чем требуется получить материал в достаточном количестве для приготовления традиционных цитологических препаратов (мазков) и КБ. В зарубежной литературе предпочтение при проведении ИЦХ отдается КБ, однако отмечается, что материала для изготовления КБ не всегда бывает достаточно [10, 12, 19]. Мы также чаще выполняем ИЦХ на материале КБ, но в случаях скудного материала для ИЦХ могут быть использованы и предварительно окрашенные цитологические препараты [11].

Заключение

Таким образом, цитологический метод диагностики, дополненный ИЦХ-исследованием, имеет высокую чувствительность – 95,6% и специфичность – 100%. Верифицировать гистологическую форму опухоли при цитологическом исследовании материала ПЖ удалось в 86,6% случаев. При этом преимуществами цитологического метода являются малая травматичность, низкая себестоимость и быстрота получения результата.

На наш взгляд метод может быть широко использован в онкологической практике для морфологической диагностики опухолевых процессов ПЖ. Залогом успеха является доступность клинической информации о пациенте, достаточное количество материала для выполнения ИЦХ-исследования, соответствующее оснащение и квалификация сотрудников цитологической лаборатории.

Список литературы

1. *Ilic M., Ilic I.* Epidemiology of pancreatic cancer // World J Gastroenterol. – 2016. – V. 22. – № 44. – P. 9694–9705.
2. *Maisonneuve P.* Epidemiology and burden of pancreatic cancer. La Presse Médicale. – 2019. – V. 48. – № 3(2). – P. 113–123.
3. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под. ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. – 250 с.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. –236 с.
5. *Шапиро Н.А., Баторoев Ю.К., Дворниченко В.В.* Цитологическая диагностика опухолей печени, желчного пузыря и поджелудочной железы: цветной атлас. Под. ред. Н.А. Шапиро. – М., 2012. – 260 с.
6. *Jin M., Roth R., Gayetsky V., Niederberger N., Lehman A., Wakely Jr P.E.* Grading pancreatic neuroendocrine neoplasms by Ki-67 staining on cytology cell blocks: manual count and digital image analysis of 58 cases // Journal of the American Society of Cytopathology. – 2016. – V. 5. – № 5. – P. 286–295.
7. *Двойникова Е.Р., Агапов М.Ю., Стегний К.В.* Оценка эффективности эндосонографии и тонкоигольной пункции под контролем эндоскопической ультрасонографии при солидных образованиях поджелудочной железы на этапе освоения методики // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 66–68.
8. *Попов С.А., Павловский А.В., Урбанский А.И.* Эффективность чрескожной трепанобиопсии в диагностике новообразований поджелудочной железы // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2014. – № 1. – С. 84–88.
9. *Mizuno N., Hara K., Hijioka S., Bhatia V., Shimizu Y., Yatabe Y., Yamao K.* Current Concept of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration for Pancreatic Cancer // Pancreatology. – 2011. – V. 11, № 2. – P. 40–46.
10. *Yang R.Y., Ng D., Jaskolka J.D. et al.* Evaluation of percutaneous ultrasound-guided biopsies of solid mass lesions of the pancreas: a center's 10-year experience // Clinical Imaging. – 2015. – V. 39. – P. 62–65.
11. *Ganjei-Azar P., Nadji M.* Color Atlas of Immunocytochemistry in Diagnostic Cytology // Springer. – 2007. – P. 296.
12. *Ieni A., Todaro P., Crinò S.F., Barresi V., Tuccari G.* Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in pancreaticobiliary carcinomas: diagnostic efficacy of cell-block immunocytochemistry // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. – 2015. – V. 14. – № 3. – P. 305–312.
13. *Krogerus L., Kholová I.* Cell Block in Cytological Diagnostics: Review of Preparatory Techniques // Acta Cytologica. – 2018. V. 62. – № 4. – P. 237–243.
14. *Layfield L.J., Jarboe E.A.* Cytopathology of the pancreas: neoplastic and nonneoplastic entities // Annals of Diagnostic Pathology. – 2010. – V. 14. – № 2. – P. 140–151.
15. *Al-Hajeili M., Alqassas M., Alomran A., Batarfi B., et al.* The Diagnostic Accuracy of Cytology for the Diagnosis of Hepatobiliary and Pancreatic Cancers // Acta Cytologica. – 2018. – V. 62. – № 4. – P. 311–316.
16. *Pitman M.B., Layfield L.J.* The Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Pancreaticobiliary Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes // Springer Cham Heidelberg New York Dordrecht London. 2015. – 96 p.
17. *Alzahrani M.A., Schmulewitz N., Grewal S., et al.* Metastases to the pancreas: the experience of a high volume center and a review of the literature. J Surg Oncol. – 2012. – V. 105. – № 2. – P. 156–161.
18. *Cavanna L., Cicilia R.D., Nobili E., et al.* Role of Guided – Fine Needle Biopsy of the Pancreatic Lesion // Pancreatic Cancer – Clinical Management – 2012. – V. 51. – № 3. – P. 238–254.

19. *Hou Y., Shen R., Tonkovich D., Li Z.* Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration diagnosis of secondary tumors involving pancreas: an institution's experience // Journal of the American Society of Cytopathology. – 2018. – V. 7. – № 5. – P. 261 – 267.

20. *Lin F., Staerkel G.* Cytologic Criteria for well differentiated adenocarcinoma of the pancreas in fine-needle aspiration biopsy specimens // Cancer (Cancer Cytopathology). – 2003. – V. 99. – № 1. – P. 44–50.

21. *Ibrahim A.A., Cramer H.M., Wu H.H.* Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of the pancreas: a retrospective study of 1000 cases // Journal of the American Society of Cytopathology. – 2014. – V. 3, Issue 5. – P. 227–235.

References

1. *Ilic M., Ilic I.* Epidemiology of pancreatic cancer. World J Gastroenterol. 2016; 22(44): 9694-9705. doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9694.

2. *Maisonneuve P.* Epidemiology and burden of pancreatic cancer. La Presse Médicale. 2019; 48(3): 113-123.

3. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow P.A. Herzen branch of FSBI NIIRTS Ministry of Health of Russia. 2018; 250. (in Russ)

4. The status of cancer care for the population of Russia in 2017. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow P.A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia. 2018; 236. (in Russ)

5. *Shapiro N.A., Batoroev Yu.K., Dvornichenko V.V.* Cytopathology of hepatic, gallbladder and pancreatic lesions. Moscow. 2012; 260. (in Russ)

6. *Jin M., Roth R., Gayetsky V., Niederberger N., Lehman A., Wakely Jr P.E.* Grading pancreatic neuroendocrine neoplasms by Ki-67 staining on cytology cell blocks: manual count and digital image analysis of 58 cases. Journal of the American Society of Cytopathology. 2016; 5(5): 286-295.

7. *Dvojnikova E.R., Agapov M.Ju., Stegnij K.V.* Evaluation of the effectiveness of endosonography and fine-needle puncture under the control of endoscopic ultrasonography for solid pancreatic formations at the stage of development of the technique. Pacific Medical Journal. 2016; 1: 66-68. (in Russ)

8. *Popov S.A., Pavlovskij A.V., Urbanskij A.I.* The effectiveness of percutaneous trepanobiopsy in the diagnosis of pancreatic neoplasms. Bulletin of Surgery. I.I. Grekova. 2014; 1: 84-88. (in Russ)

9. *Mizuno N., Hara K., Hijioka S., Bhatia V., Shimizu Y., Yatabe Y., Yamao K.* Current Concept of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration for Pancreatic Cancer. Pancreatology. 2011; 11(2): 40-46.

10. *Yang R.Y., Ng D., Jaskolka J.D., et al.* Evaluation of percutaneous ultrasound-guided biopsies of solid mass lesions of the pancreas: a center's 10-year experience. Clinical Imaging. 2015; 39: 62-65. doi: 10.1016/j.clinimag.2014.06.010.

11. *Ganjei-Azar P., Nadji M.* Color Atlas of Immunocytochemistry in Diagnostic Cytology. Springer. 2007; 296.

12. *Ieni A., Todaro P., Crinò S.F., Barresi V., Tuccari G.* Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in pancreaticobiliary carcinomas: diagnostic efficacy of cell-block immunocytochemistry. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2015; 14(3): 305-312.

13. *Krogerus L., Kholová I.* Cell Block in Cytological Diagnostics: Review of Preparatory Techniques. Acta Cytologica. 2018; 62(4): 237-243. doi: 10.1159/000489769.

14. *Layfield L.J., Jarboe E.A.* Cytopathology of the pancreas: neoplastic and nonneoplastic entities. Annals of Diagnostic Pathology. 2010; 14(2): 140-151.

15. *Al-Hajeili M., Alqassas M., Alomran A., Batarfi B., et al.* The Diagnostic Accuracy of Cytology for the Diagnosis of Hepatobiliary and Pancreatic Cancers. Acta Cytologica. 2018; 62(4): 311-316. doi: 10.1159/000489549.

16. *Pitman M.B., Layfield L.J.* The Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Pancreaticobiliary Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Springer Cham Heidelberg New York Dordrecht London. 2015; 96.

17. *Alzabrani M.A., Schmulewitz N., Grewal S., et al.* Metastases to the pancreas: the experience of a high volume center and a review of the literature. J Surg Oncol. 2012; 105(2): 156-161. doi: 10.1002/jso.22009.

18. *Cavanna L., Cicilia R.D., Nobili E., et al.* Role of Guided – Fine Needle Biopsy of the Pancreatic Lesion. Pancreatic Cancer – Clinical Management. 2012; 51(3): 238-254.

19. *Hou Y., Shen R., Tonkovich D., Li Z.* Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration diagnosis of secondary tumors involving pancreas: an institution's experience. Journal of the American Society of Cytopathology. 2018; 7(5): 261-267. doi: 10.1016/j.jasc.2018.03.002.

20. *Lin F., Staerkel G.* Cytologic Criteria for well differentiated adenocarcinoma of the pancreas in fine-needle aspiration biopsy specimens. Cancer (Cancer Cytopathology). 2003; 99(1): 44-50.

21. *Ibrahim A.A., Cramer H.M., Wu H.H.* Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of the pancreas: a retrospective study of 1000 cases. Journal of the American Society of Cytopathology. 2014; 3(5): 227-235. doi: 10.1016/j.jasc.2014.04.005.



The journal was included in the list of leading peer-reviewed scientific issues publishing the main scientific results of the dissertations for the degree of candidate of science and for the degree of PhD (on the 7th of June, 2017).

CONTENTS

MODERN STRATEGIES OF STAGING AND TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CIRRHOSIS
V.Y. Kosyrev **169**

ETIOLOGY, SCREENING AND EARLY DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA: SUCCESSES AND NEW CHALLENGES RELATED TO THE EPIDEMIC OF OBESITY
P.V. Balakhnin, A.S. Shmelev, E.G. Shachinov, V.I. Malkevich **179**

THE ROLE OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY IN THE TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA
B.I. Dolgushin, V.Y. Kosyrev **203**

SURGICAL TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CANCER
J. Chinburen, D.T. Arybzhanov **212**

SYSTEMIC TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA: PRACTICAL ISSUES AND PERSPECTIVES
V.V. Breder, K.K. Laktionov **232**

AFFORDABILITY OF APREPITANT FOR CANCER PATIENTS IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE IN RUSSIA: ANALYSIS OF GOVERNMENT-ESTABLISHED DATABASE
A.A. Rumyantsev, A.S. Tyulyandina, M.Y. Fedyanin, A.A. Tryakin, I.A. Pokatayev, N.A. Rumyantsev, S.A. Tyulyandin **243**

MODERN POSSIBILITIES OF CYTOLOGICAL DIAGNOSIS OF PANCREATIC TUMORS
A.A. Mihetko, O.V. Ivko, S.V. Petrik, O.B. Tkachenko, M.V. Grinkevich, A.N. Sidorova, J.V. Petrik, E.S. Shalina, A.A. Mihetko **253**

® **Volume 20, №3, 2019**

Editorial Board of the journal:
Editor in Chief –
V.M. Moiseyenko, Doctor of Medicine, Professor (Saint Petersburg),
Deputy Chief Editor –
S.A. Tjulandin, Doctor of Medicine, Professor (Moscow),
Executive Secretary of the journal –
N.H. Abduloeva, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)

Members of the Editorial Board:
P.V. Balakhnin, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)
V.A. Chubenko, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)
Sh.H. Gantsev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan (Ufa)
N.V. Dengina, Candidate of Medicine (Ulyanovsk)
E.N. Imyanitov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg)
S.Ja. Maksimov, Doctor of Medicine, Professor (Saint Petersburg)
F.V. Moiseenko, Doctor of Medicine (Санкт-Петербург)
R.V. Orlova, Doctor of Medicine, Professor (Saint Petersburg)
I.V. Reshetov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
M.B. Stenina, Doctor of Medicine (Moscow)
N.M. Volkov, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)

The journal was established by «Center TOMM» Ltd, Director D.V. Pehovsky
Published with materials of the «Domestic school of oncologists»

The journal is registered by the State Russian Press Committee. No. P 4235 on January 28, 2000.
The journal is registered in the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications of the PI No. FS 77-55020 on 14.08.2013.

The electronic version of the journal is on the website:
http: //www.practical-oncology.ru

Address for correspondence: 198215, St. Petersburg, Bulvar Novatorov, 84/2 – 28. «Center TOMM» Ltd

Printed by OOO «Turusell» Printing House. Issue of the journal was signed in print on 23.09.2019.
Circulation is 1200 copies.
Volume is 11,5 printer's sheets.
Distributed by subscription.
Catalog «Press of Russia». Index **91871**