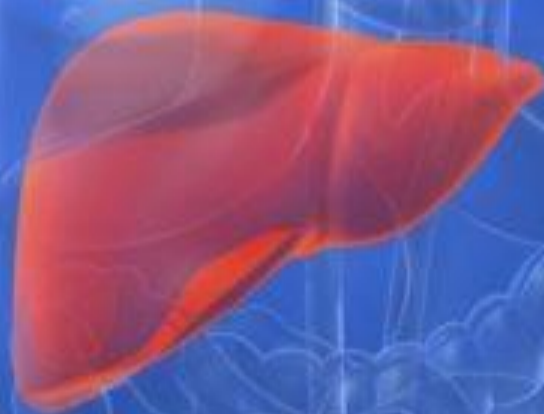


Гепатоцеллюлярна я карцинома



ГЦК – наиболее распространенная злокачественная опухоль печени, опухоль исходящая из гепатоцита.

Реже встречаются **холангиокарциномы** (опухоль из эпителия внутрипеченочных желчных протоков), смешанные **гепатохолангиокарциномы**, а также **фиброламеллярная карцинома** (не имеет факторов риска, чаще развивается у молодых и подростков).

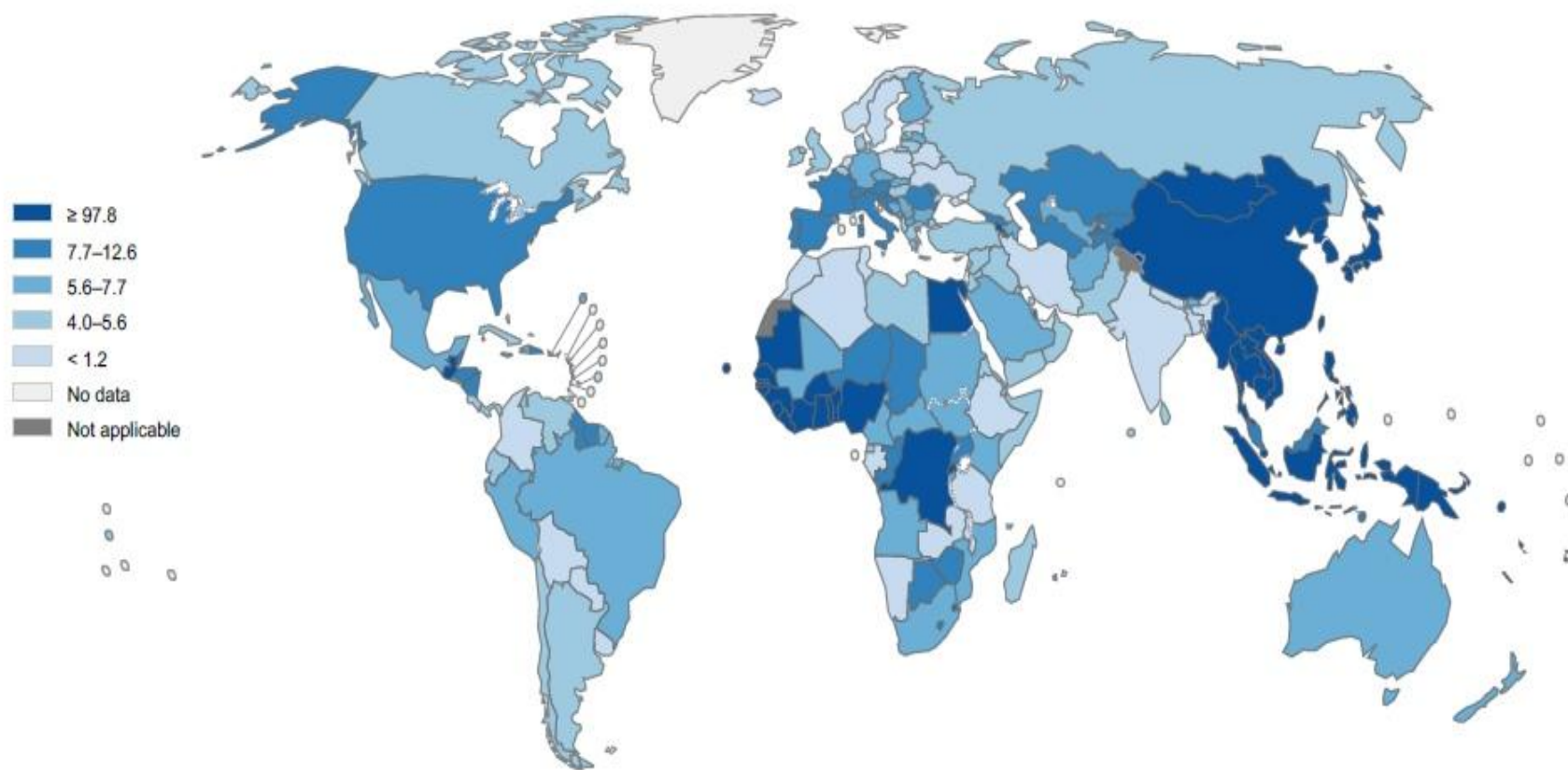
В течение последних десяти лет в Республике Беларусь число ежегодно регистрируемых случаев заболевания гепатоцеллюлярным раком увеличилось в 2,7 раза: с 63 в 2001 г. до 173 в 2010 г. В 2010 г. зарегистрировано 111 новых случаев заболевания раком этой локализации среди мужчин и 62 – среди женщин. У 8 больных (4,6%) установлена I стадия заболевания, у 20 (11,6%) – II, у 90 (52,0%) – III, у 20 (11,6%) – IV, у 35 (20,2%) стадия заболевания не была установлена.

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

По данным Белорусского канцер-регистра, в структуре первичных раков печени (C22) гепатоцеллюлярный рак (C22.0) занимает 40–42%.

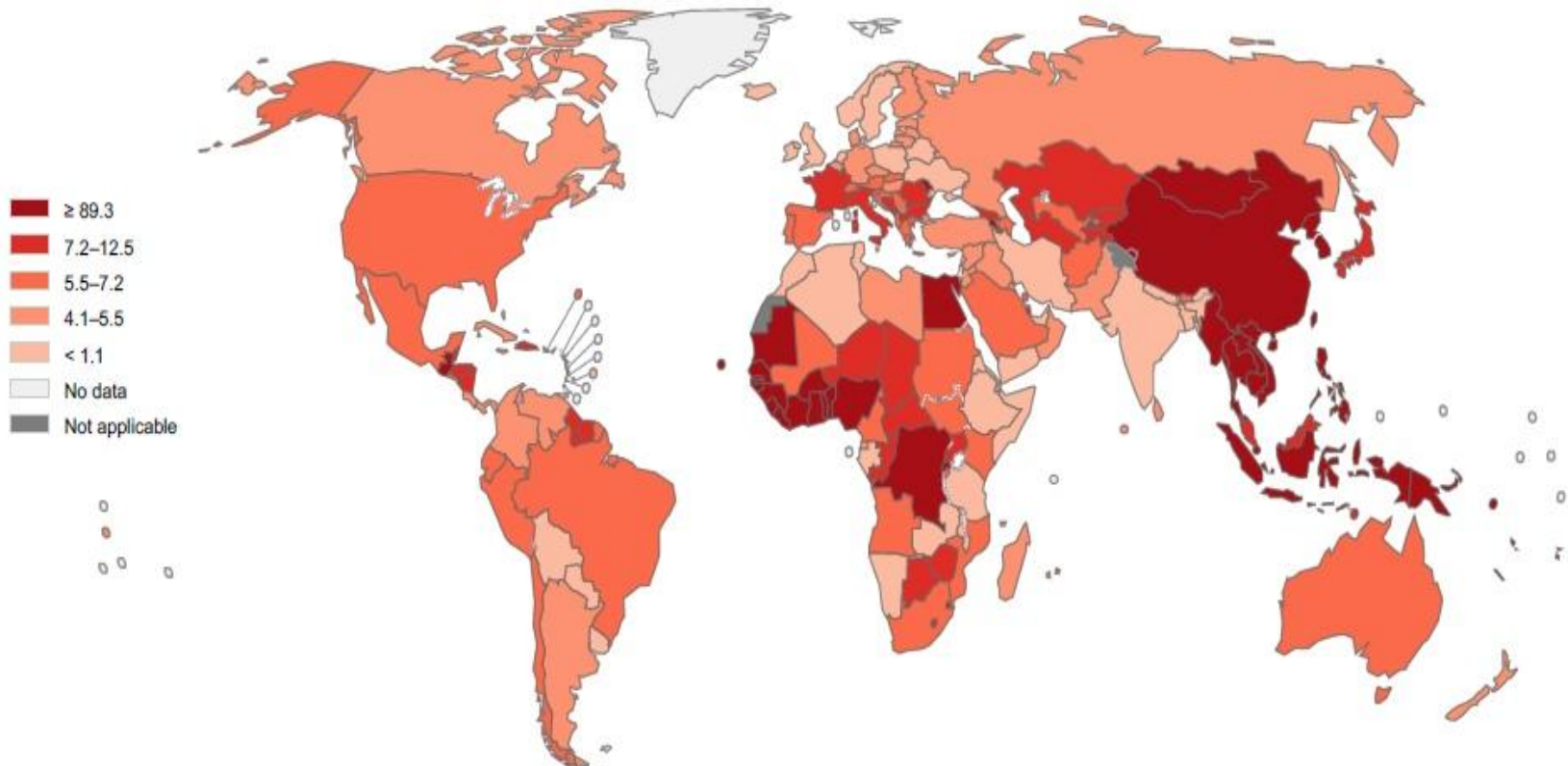
Заболееваемость среди мужчин (GLOBOCAN 2012)

Estimated age-standardized rates (World) of incidence cases, males, liver cancer, worldwide in 2012



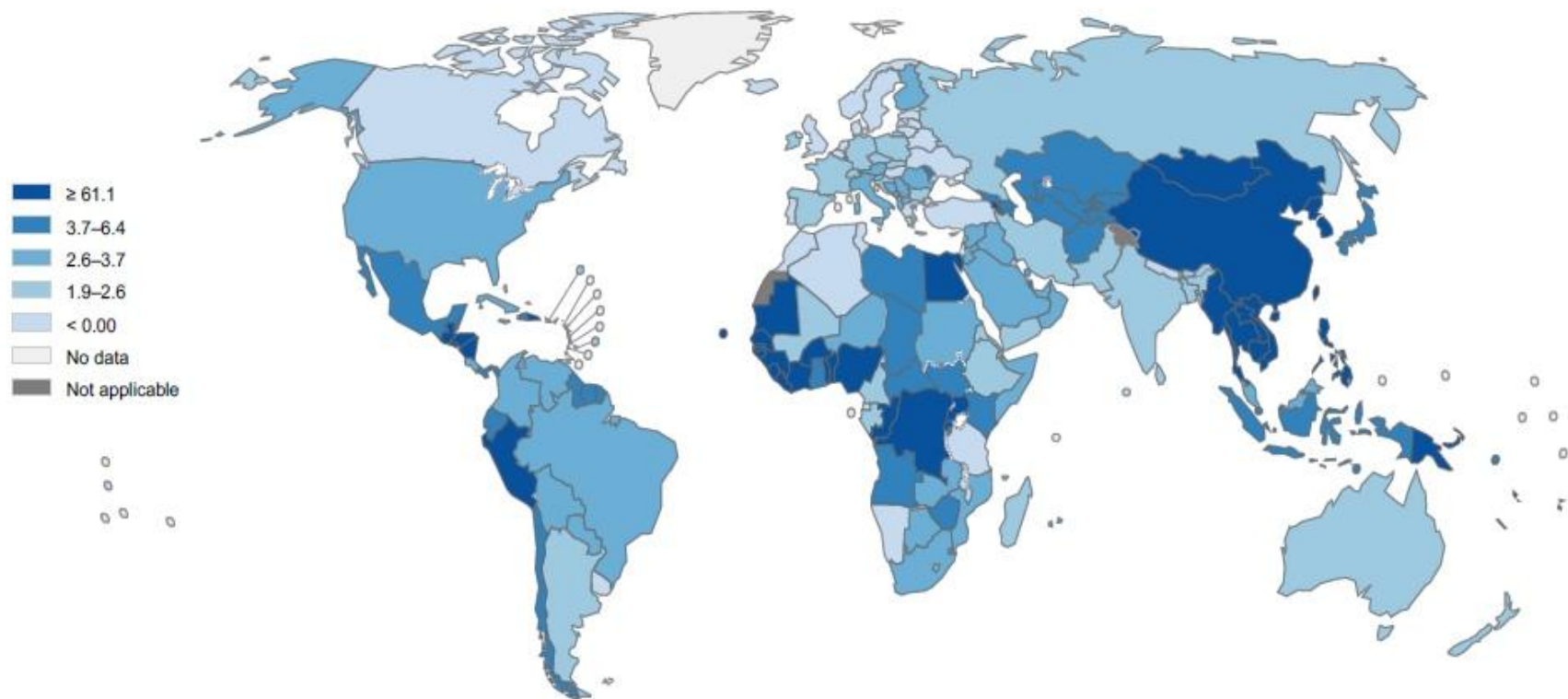
Смертность среди мужчин

Estimated age-standardized rates (World) of deaths, males, liver cancer, worldwide in 2012



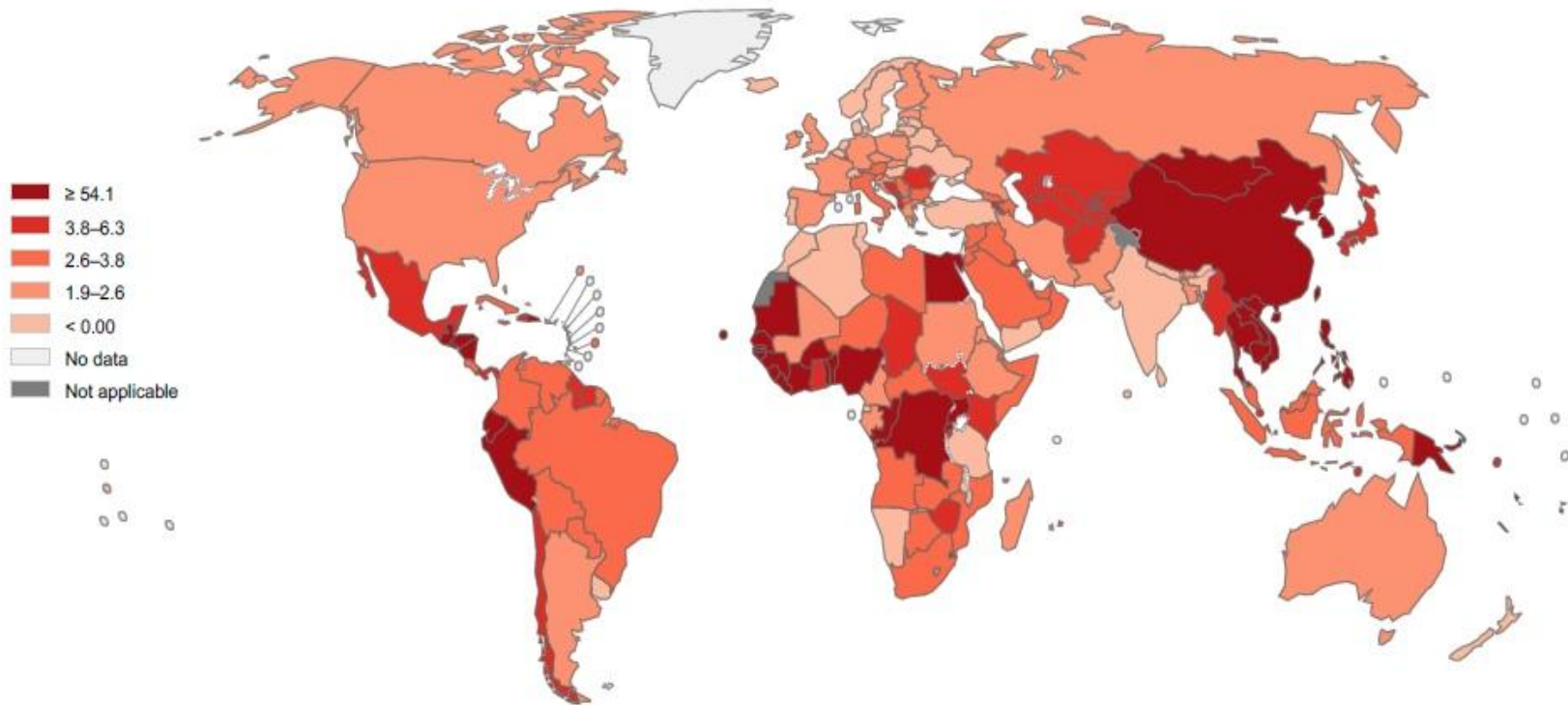
Заболеваемость среди женщин

Estimated age-standardized rates (World) of incidence cases, females, liver cancer, worldwide in 2012



Смертность среди женщин

Estimated age-standardized rates (World) of deaths, females, liver cancer, worldwide in 2012



Этиология

ГЦК развивается, как правило, **на фоне цирроза печени** любой этиологии (вирусные гепатиты В и С, алкогольный, первичный билиарный и криптогенный), **неалкогольного стеатогепатита, аутоиммунного гепатита, вследствие экзогенных токсических повреждений печени** (винилхлорид), а также при **наследственных заболеваниях** (тирозинемия, гемохроматоз). Менее 10% случаев ГЦК развивается в здоровой печени.

Вирусная этиология

Не менее **80%** ГЦР имеют строгую ассоциацию с вирусной инфекцией, при этом **50-55%** приходится на долю HBV, а **25-30%** - HCV. Как и при HBV-, так и при HCV-инфекции временной интервал между заражением вирусом и развитием ГЦР составляет **25-30** лет. В течение этого времени среди HCV-инфицированных лиц у **20-25%** развивается цирроз, а из них у **20-25%** развивается ГЦР. При HBV-инфекции опухоль может возникнуть не только на фоне цирроза, но и при его **отсутствии**.

Табакокурение и употребление алкоголя

Курильщики подвержены повышенному
рisku развития рака печени

Сочетание вирусного поражения печени с
хроническим алкоголизмом наиболее
опасно для развития ГЦР, а на фоне
алкогольного цирроза печени рак
диагностируется в **60-90%** случаев.

Гистологическая классификация

Выделяют следующие образцы гистоархитектуры гепатоцеллюлярного рака:

- солидный (компактный);
- трабекулярный;
- тубулярный;
- псевдопапиллярный;
- ацинарный (псевдожелезистый);
- скirrosный.

Степень злокачественности гепатоцеллюлярного рака

Определяют по системе Edmondson, Steiner (основано на сравнении опухолевой ткани с тканью нормальной печени):

GX – степень злокачественности не может быть определена;

GI – высокая степень дифференцировки

GII – умеренная степень дифференцировки

GIII – низкая степень

GIV – недифференцированная / анапластическая карцинома

Классификация TNM (2010)

T – первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – солитарная опухоль без сосудистой инвазии;

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

T3a – множественные опухоли более 5 см;

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

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

N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

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

M – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – есть отдаленные метастазы.

Категории **pT**, **pN** соответствуют категориям T и N. **pN0** – гистологическое заключение о состоянии регионарных лимфоузлов должно быть основано на исследовании не менее **3-х** лимфатических узлов.

Оценка фиброза (F):

Степень фиброза ткани печени в соответствии со шкалой Ishak является фактором, влияющим на общую выживаемость пациентов, поэтому в TNM-классификацию ГЦР включен фактор F

F0 – сумма баллов **0–4** (от отсутствия фиброза до умеренно выраженного);

F1 – сумма баллов **5–6** (выраженный фиброз или цирроз).

Морфологические характеристики	Балл	Степень выраженности фиброза
Нет	0	Нет / слабовыраженный фиброз F0
Склерозирование портальных трактов с формированием или без формирования фиброзных прослоек (септ)	1	
Фиброзное замещение большинства портальных трактов	2	
Фиброзное замещение большинства портальных трактов с единичными мостовидными порто-портальными прослойками	3	
Обширное фиброзное замещение портальных зон с формированием мостовидных порто-портальных и порто-центральных прослоек	4	
Выраженные мостовидные фиброзные септы с формированием одиночных ложных долек (неполный цирроз)	5	Цирроз / выраженный фиброз F1
Цирроз	6	

Стадии

Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия IIIA	T3a	N0	M0
Стадия IIIB	T3b	N0	M0
Стадия IIIC	T4	N0	M0
Стадия IVA	Любая T	N1	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

Для определения тактики лечения TNM-стадирования недостаточно, что обусловлено наличием сопутствующих заболеваний печени, в частности цирроза печени, у большинства пациентов ГЦР. Общепризнанная классификация **Child–Pugh** позволяет установить тяжесть цирроза печени

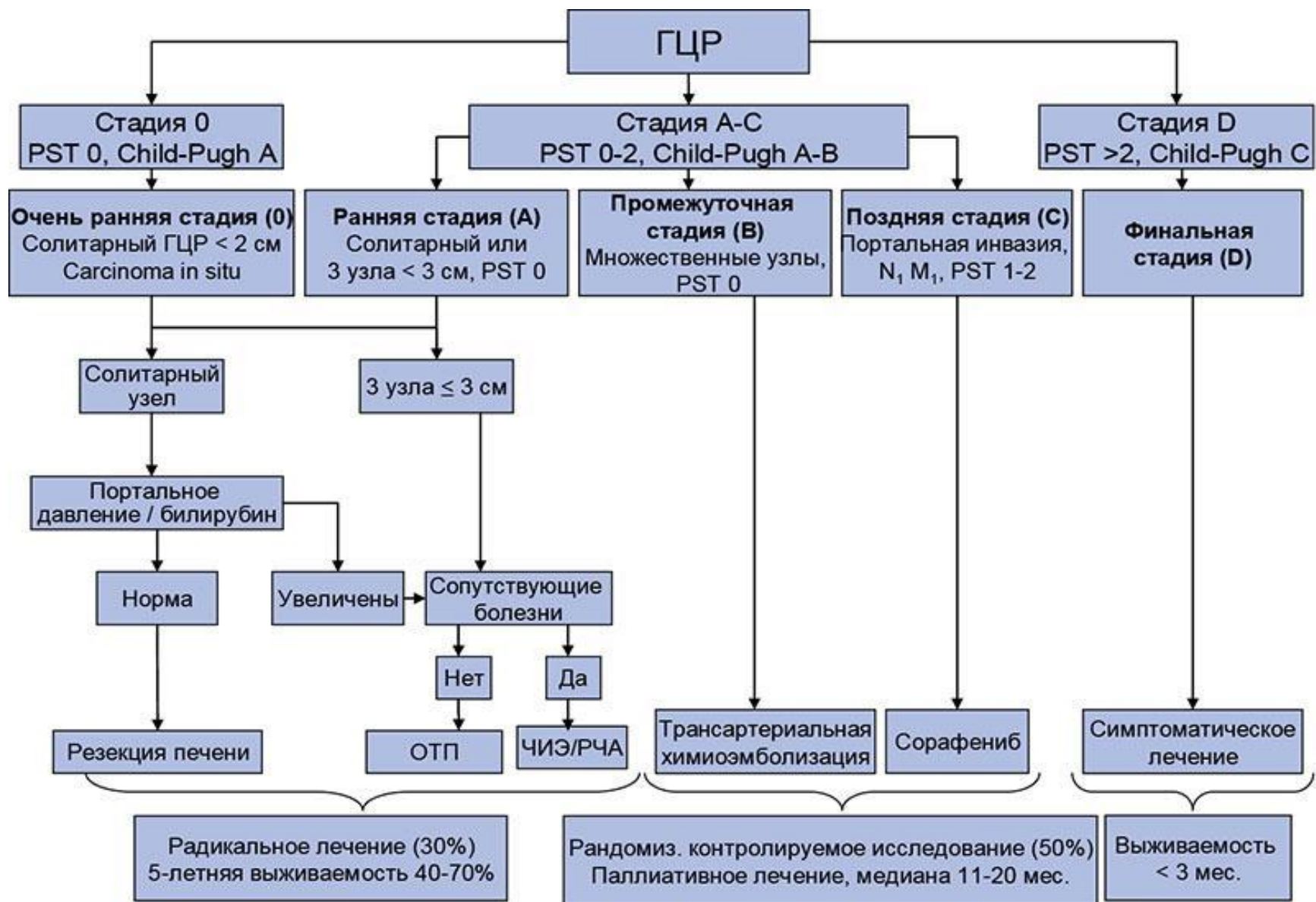
Таблица 1. Критерии оценки степени тяжести цирроза печени

Критерии	Баллы		
	1	2	3
Энцефалопатия	Нет	1–2-я стадия	3–4-я стадия
Асцит	Нет	Легкий/умеренный, контролируемый диуретиками	Тяжелый, неконтролируемый диуретиками
Билирубин крови, мкмоль/л	< 34,2	34,2–51,3	> 51,3
Альбумины крови, г/л	> 35	30–35	< 30
Протромбиновый индекс, % или Международное нормализованное отношение	> 80 < 1,7	60–80 1,7–2,3	< 60 > 2,3

Примечания: сумма баллов позволяет отнести больного к одному из классов (А, В, С): класс А — 5–6 баллов; класс В — 7–9 баллов; класс С — 10–15 баллов.

BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)

Наиболее часто используемая и распространенная классификация ГЦР, учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояние печени, объективное состояние больного. Выделяют **5 стадий** (от стадии 0 (очень ранней) до стадии D - терминальной). **Стадия может меняться** при прогрессировании заболевания, либо при эффективном лечении. Важная особенность классификации в том, что в ней **предложен алгоритм лечения** в зависимости от стадии заболевания.



Клиника

- Боль легкой и средней интенсивности в верхнем этаже живота; носит постоянный характер, не зависит от приема пищи, со временем нарастает
- Снижение аппетита, потеря массы тела, в терминальных стадиях – кахексия
- Гепатомегалия (печень бугристая, выходит из-под края реберной дуги)
- Механическая желтуха (у 1/3 пациентов)
- Асцит (чаще на фоне цирроза)
- Повышенная температура (при некрозе опухоли в 10-50% случаев)

MTS

- Легкие
- Интраабдоминальные л\у
- Кости
- НП
- ГМ (крайне редко)

Диагностика

1. Сбор жалоб и анамнеза
2. Осмотр врачебный, определение общего состояния по шкале ECOG

Значение	Описание ECOG
0	Способен осуществлять нормальную физическую деятельность без ограничений.
1	Ограничение на энергетическую физическую деятельность, амбулаторное лечение, способен к несложной или малоподвижной деятельности, например: нетяжелая работа на дому, офисный работник.
2	Амбулаторное лечение, способен заботиться о себе, но не способен к какой бы то ни было трудовой деятельности, проводит более 50% времени вне постели.
3	Ограниченно способен заботиться о себе, но вынужден проводить в постели или сидя более 50% времени.
4	Полная недееспособность, полностью неспособен заботиться о себе, полностью прикован к постели или стулу.
5	Смерть.

3. ОАК, ОАМ, БАК, коагулограмма

4. Панель вирусных гепатитов:

- Определение HBsAg, HBeAg, HBcAg
- Определение АТ к гепатиту С, при положительном результате – определение количества РНК в плазме и генотипа

5. Оценка функционального статуса печени по Child – Pugh

6. Определение фоновой патологии печени (если имеется)

Онкомаркеры

1. **АФП** (не >20 мкг\л) чувствительность 70%; специфичность 90%; малочувствителен для мелких опухолей; около 20% опухолей не продуцируют АФП даже при достижении крупных размеров
2. Аномальный *дез-гамма-карбоксипротромбин* (чувствительность 80%)

Инструментальная, интраскопическая и инвазивная диагностика

1. КТ
2. МРТ
3. R-графия ОГК
4. ЭГДС (наличие\степень варикозного расширения вен пищевода\желудка)
5. ПЭТ (чувств. 40%, м.б. эффективна для обнаружения внепеченочных метастазов)
6. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, сосудов печени и нижней полой вены
7. ЭКГ
8. биопсия опухоли и печени (степень фиброза), цитологическое и гистологическое исследование материала (при **АФП > 400** или росте АФП в динамике у пациентов в группах риска, при **визуализации очаговых образований и типичной картине ГЦР** при компьютерной томографии биопсия печени **не проводится**)

Общие принципы лечения

Лечение каждого пациента ГЦР определяется консилиумом специалистов. Тактика лечения зависит от наличия или отсутствия цирроза печени, распространенности болезни, характера роста опухоли, функциональных резервов печени, а также КСП.

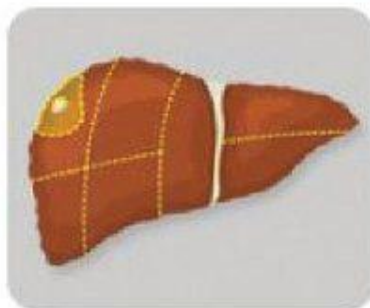
Локальное лечение

- Оперативное лечение (резекция печени и ортотопическая трансплантация печени)
- Методы локальной деструкции опухоли (РЧА, ТАХЭ, чрескожная инъекция этанола, стереотаксическая ЛТ)

Резекция печени

Метод выбора лечения раннего ГЦК без сопутствующего цирроза. Резекция возможна и у пациентов с циррозом при сохранной функции печени, нормальном уровне билирубина и без признаков портальной гипертензии.

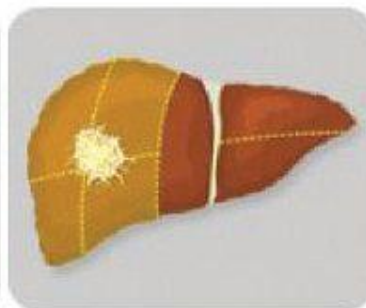
(Рисунок : Виды резекции печени)



▶ Удаление только опухоли



▶ Сегментэктомия



▶ Лобэктомия

Резекция печени проводится если возможно удаление рака, при отсутствии цирроза печени или при его не запущенной форме, при решении, что функции печени нормальные.



▲ Рак печени: частичная резекция печени



▲ Рак печени: резекция правой доли печени

ОТП

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

$MELD = 3,8$ [уровень билирубина крови (мг/дл)] + $11,2$ [МНО] + $9,6$ [уровень креатинина крови (мг/дл)] + $6,4$ [этиология: 0 – при холестатическом или алкогольном циррозе, 1 – при циррозе другой этиологии].

ОТП проводится пациентам при формуле $MELD < 20$, что обусловлено различиями в прогнозе после ОТП.

Абляционные методики

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

Чрескожная инъекция этанола

Такие же показания для чрескожной этаноловой инъекции (ЧЭИ). В опухолевый узел вводится 10–30 мл 96% этилового спирта. Вместо спирта может применяться 50% уксусная кислота.

ТАХЭ

Метод применяется в качестве паллиативного лечения больных ГЦР при неоперабельном процессе без признаков инвазии\тромбоза магистральных печеночных сосудов и внепеченочных проявлений заболевания

- Масляная (раствор цитостатика + липиодол)
- ТАХЭ микросферами
- комбинированная

Лучевая терапия

Лучевая терапия может использоваться с паллиативной целью у больных с нерезектабельной опухолью или при наличии противопоказаний к другим методам локального воздействия. Лучевая терапия должна проводиться в 158 условиях 3D планирования. При этом подведенная СОД зависит от объема облучения печени.

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

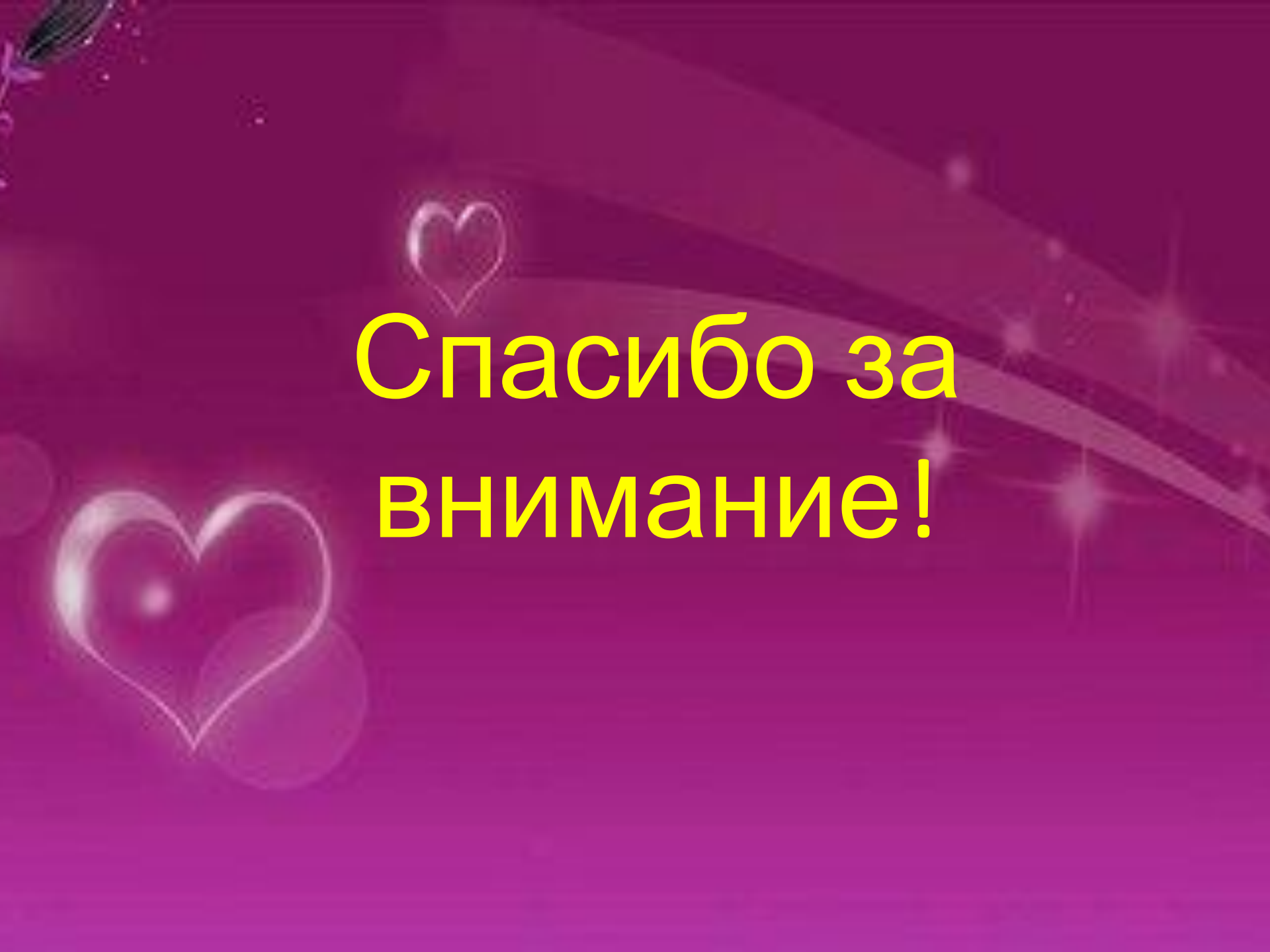
Системное лекарственное лечение

- Стандартной схемы химиотерапии ГЦР не существует. Возможности химиотерапии ограничены: развивается объективный эффект без значимого повышения выживаемости.
- Эффективных схем адъювантной терапии после хирургического лечения нет.

- Сорафениб (1 линия терапии)
- Регорафениб (при прогрессировании на фоне приема сорафениба, 2 линия)
- Статистически значимо увеличивают выживаемость
- Цитотаксическая химиотерапия (эффективна в 20% случаев, не увеличивает продолжительность жизни, гемцитабин+ препараты платины)

Прогноз

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



Спасибо за
внимание!