

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ

Л.С. ЯСЬКЕВИЧ

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК

учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2016

УДК 616.36-006.6(075.9)

ББК 54.13:55.6я73

Я 86

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 9 от 20.12. 2016

Автор:

доктор мед. наук, профессор кафедры онкологии БелМАПО *Яськевич Л.С.*

Рецензенты:

кафедра онкологии БГМУ

д.м.н. Шмак А.И., зав. лабораторией абдоминальной онкопатологии
хирургического отдела РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.
Александрова

Яськевич Л.С.

Я 86

Гепатоцеллюлярный рак: учеб.-метод. пособие /Л.С. Яськевич. –
Минск.: БелМАПО, 2016.- 25с.

ISBN 978-985-584-104-4

В издании описаны этиология, клиника, диагностика и лечение
гепатоцеллюлярного рака. Большое внимание уделено вопросам диагностики и
лечения этого заболевания.

Предназначено для слушателей кафедр онкологии, хирургии, лучевой
диагностики и лучевой терапии. Проходящих переподготовку и повышение
квалификации по специальности «Онкология», «Онкохирургия», «Радиология».

УДК 616.36-006.6(075.9)

ББК 54.13:55.6я73

ISBN 978-985-584-104-4

© Яськевич Л.С., 2016

© Оформление БелМАПО, 2016

Тема занятия: Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР).

Общее время занятия: 4 академических часа.

Мотивационная характеристика темы

Первичный рак печени занимает особое место среди онкологических заболеваний.

У преобладающего большинства пациентов (около 20-85%) опухоль выявляется в поздних стадиях заболевания (III-IV стадии), когда радикальный хирургический метод лечения не может быть применен. До сих пор не разработаны вопросы скрининга и ранней диагностики рака печени. Изучение этих вопросов позволит увеличить число пациентов, подлежащих радикальному лечению и повысить эффективность его.

Цель занятия:

- ознакомить слушателей с этиологией, эпидемиологией классификацией, клиникой, диагностикой и методами лечения пациентов, страдающих гепатоцеллюлярным раком;
- обучить методикам клинического обследования пациентов, страдающих гепатоцеллюлярным раком, интерпретации данных клинических, рентгенологических и инструментальных методов исследования.

Задачи занятия: в результате изучения учебного материала каждый слушатель должен **знать:**

- основные этиологические и эпидемиологические факторы, способствующие возникновению гепатоцеллюлярного рака печени;
- клиническую картину и особенности течения рака печени;
- методы целенаправленного выявления рака печени;
- методы скрининга;
- методы диагностики и объем обследования пациентов, страдающих гепатоцеллюлярным раком;
- дифференциальную диагностику;
- основные методы лечения в зависимости от стадии заболевания.

К концу практического занятия слушатель должен **уметь:**

- целенаправленно изучить анамнез болезни;
- провести осмотр пациента;
- осуществлять пальпацию живота и доступных лимфатических узлов;
- определить объем необходимых диагностических процедур;
- провести дифференциальную диагностику
- правильно сформулировать клинический диагноз и определить степень распространенности опухолевого процесса;

- определить показания к хирургическому, комбинированному, комплексному, паллиативному, симптоматическому лечению пациентов, страдающих гепатоцеллюлярным раком.

Требования к исходному уровню знаний

Для полноценного усвоения темы слушателю необходимо повторить:

- топографию печени, деление ее на сегменты, кровоснабжение печени;
- особенности метастазирования при раке печени;
- основные заболевания печени.

Контрольные вопросы

1. Эпидемиологические особенности рака печени.
2. Клинико-анатомическая характеристика рака печени.
3. Гистологические варианты рака печени.
4. Особенности метастазирования рака печени.
5. Клинические симптомы рака печени.
6. Методы диагностики и дифференциальной диагностики рака печени.
7. Основные методы лечения гепатоцеллюлярного рака.
8. Виды операций на печени при ГЦР.
9. Показания и противопоказания к хирургическому лечению ГЦР.
10. Трансплантация печени, показания при ГЦР.
11. Нетрадиционные методы лечения ГЦР.
12. Факторы, влияющие на отдаленные результаты лечения ГЦР.

Содержание занятия

Теоретическая часть будет реализована в лекционном зале и включает рассмотрение следующих вопросов:

1. Эпидемиология и этиология ГЦР.
2. Классификация злокачественных опухолей.
3. Первичный рак печени (статистика).
4. Клинико-анатомическая характеристика ГЦР.
5. Метастазирование ГЦР.
6. Международная TNM клиническая классификация, pTNM патологическая классификация ГЦР.
7. Клиническая картина.
8. Диагностика.
9. Скрининговое обследование.
10. Хирургическая анатомия печени.
11. Лечение ГЦР.
12. Виды оперативных вмешательств при ГЦР.

13. Показания к трансплантации при ГЦР, достоинства ее и недостатки.
14. Локорегионарная терапия ГЦР (методики).
15. Системная и таргетная терапия ГЦР.
16. Прогноз после радикального лечения ГЦР

Разделы, темы занятия в определенной мере освещены в учебной литературе (см. список литературы). В данном пособии будут изложены те стороны проблемы, которые нуждаются в дополнениях и комментариях.

Практические занятия будут проходить следующим образом:

1. Опрос слушателей с уточнением и разъяснением сложных для понимания вопросов.
2. Осмотр пациентов, страдающих гепатоцеллюлярным раком, находящихся на стационарном лечении.
3. Разбор наиболее сложных случаев заболевания и причин поздней диагностики.

Половина учебного времени будет отведена для работы в отделениях для участия в обследовании пациентов, в рассмотрении методов диагностики, установлении степени распространенности опухоли, в обосновании и выборе метода лечения, в участии в лечении пациентов с установленным диагнозом. В конце занятия будут подведены итоги работы и оценен уровень подготовки по данной теме.

УЧЕБНЫЙ МАТЕРИАЛ ПЕРВИЧНЫЙ РАК ПЕЧЕНИ СТАТИСТИКА

Наиболее часто встречающейся эпителиальной злокачественной опухолью печени является гепатоцеллюлярный рак (ГЦР). Он составляет 85% среди всех первичных злокачественных поражений печени. ГЦР занимает 3-е место в структуре онкологической смертности в мире. Есть основание полагать, что в ближайшие 20 лет заболеваемость ГЦР будет расти, особенно в Европе и США, что связано с распространением гепатитов В и С в XXI веке.

Ежегодно в мире от ГЦР умирает 1 250 000 человек. Среди злокачественных опухолей у человека ГЦР занимает 7-е место. Заболеваемость этой формой рака характеризуется выраженной географической вариабельностью, что объясняется существенными различиями в преобладании основных факторов риска, в особенности вирусных гепатитов В и С. Более 80% случаев печеночно-клеточного рака выявляется в развивающихся странах, в Азиатско-Тихоокеанском регионе,

Китае, странах Африки, южнее Сахары, где заболеваемость составляет 20-100 случаев на 100 000 населения в год. В странах восточной Азии, включая Китай, Японию, Корею, Тайвань от этого заболевания ежегодно умирает около 360000 пациентов. В развитых западных странах заболеваемость относительно низка (менее 10 случаев на 100 000 населения). За последние 20-30 лет в Великобритании и США заболеваемость печеночно-клеточным раком увеличилась более чем в 2 раза. Эти изменения могут быть связаны с распространением гепатита С и в некоторой степени, с ростом количества переселенцев из стран с высокой заболеваемостью гепатитом В.

В России злокачественные опухоли печени составляют 2,2% среди всех злокачественных заболеваний (у мужчин – 2,4%, у женщин – 1,9%)

В Республике Беларусь рак печени в структуре всех злокачественных опухолей составляет 0,9-1%. В 2013 г. выявлено 420 пациентов с первичным раком печени, умерло в течение года 329 (71,6%). Заболеваемость на 100 000 населения составила 4,4, смертность – 3,5; отношение смертности к заболеваемости – 79,5%.

Из впервые выявленных пациентов раком печени I-II стадия составила 16%, III – 40,6%, IV стадия – 22,1%, стадия не установлена – 20,2%. 5-летняя скорректированная выживаемость – 7,4%, при I и II стадиях – 32%, III стадии – 5,3%; IV стадии – 0%. Радикальное лечение получили 8,9%, паллиативное и симптоматическое – 27,5%.

Первичный рак печени поражает людей всех возрастных групп от новорожденных до пожилых. Но для ГЦР характерен возрастной пик в странах Европы 40 лет, в странах Америки – 50-60 лет; а для холангиогенных раков – 60-70 лет.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ

Печеночно-клеточный рак – полиэтиологическое заболевание со сложным патогенезом, в основе которого лежат хронические заболевания печени и генетические нарушения в гепатоцитах.

Основные факторы риска печеночно-клеточного рака:

- цирроз печени;
- гепатиты В и С;
- курение, употребление алкоголя;
- влияние афлатоксинов;
- метаболические нарушения;
- аутоиммунные заболевания.

1. Связь с вирусами. При вирусном поражении печени гепатоцеллюлярный рак развивается на фоне хронического гепатита и цирроза. Обычно ГЦР развивается после многолетней хронической вирусной инфекции. У хронических носителей вируса гепатита В (HBV) риск ГЦР повышен в 100 раз; у пациентов циррозом печени, развившемся на фоне гепатита В заболеваемость возрастает на 2-6,6% в год. В развивающихся странах ГЦР возникает в следствие HBV – инфекции, приобретенной при рождении или раннем возрасте. Всеобщая вакцинация новорожденных в значительной мере предотвращает развитие этой опухоли.

В развитых странах ГЦР возникает в пораженной циррозом печени вследствие гепатита С или злоупотребления алкоголем с частотой заболеваемости 3-5% в год. Из-за отсутствия вакцин против вируса гепатита С предотвратить развитие ГЦР можно только путем элиминации вируса с помощью эффективной комбинации противовирусных средств. Однако при развившемся циррозе профилактический эффект противовирусной терапии не доказан.

2. Связь с употреблением алкоголя (алкогольный цирроз печени). Воздействие алкоголя как фактора риска ГЦР ниже, чем вирусной инфекции.

3. Большое значение имеют микотоксины – афлатоксин (вырабатываемый плесневым грибом). Афлатоксин может легко попасть в продукты питания – земляные орехи, зерновые культуры и может действовать, как коканцероген при вирусном гепатите В. Исследования проведенные в Мозамбике, Южной Африке и Китае выявили мутации р53-гена супрессии опухолей, что было связано с повышением содержания афлатоксина в пищевых продуктах.

4. Одной из основных причин развития ГЦР является цирроз печени, при котором в 60% случаев имеет место дисплазия гепатитов. Сочетание цирроза в Южной Африке и Индонезии отмечено более, чем у 30% больных. В Индии, Великобритании и Северной Америке это сочетание составляет 10-20%.

Цирроз печени является результатом хронической болезни печени, проходит в своем развитии через стадии воспаления и фиброза, причем для цирроза печени необходимо постоянное воздействие повреждающих факторов – присутствие вирусов или постоянный прием алкоголя. ГЦР в 70-80% случаев развивается у пациентов с циррозом печени (вирусный, токсический, генетический, метаболический циррозы).

Происходит повреждение клеток токсинами, воспалением, вирусами, что приводит к мутациям: поврежденная ткань печени пролиферирует и повышается вероятность появления мутации. Сами по себе вирусы могут

оказывать мутационный эффект. Вирус гепатита В может встраиваться в геном клетки хозяина, влиять на гены опухолевых супрессоров и взаимодействовать с мутагенными стимулирующими рост путями. Таким образом, в патогенезе гепатоцеллюлярного рака имеют значение:

- воспаление,
- оксидантный стресс,
- изменение микроокружения,
- возможное воздействие мутагенных изменений сигнальных путей,
- пролиферация,
- потеря контроля роста,
- генетические нарушения и развитие ГЦР.

5. Генетическая предрасположенность – доказательств к развитию ГЦР нет.

КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЦР

Макроскопически выделяют три анатомические формы первичного рака печени: узловую, массивную, диффузную.

При узловой форме карциномы в печени обычно выявляется два или несколько одинакового размера опухолевых узла, вокруг которых могут быть мелкие метастатические очаги.

Массивная анатомическая форма первичной злокачественной опухоли печени бывает двух видов и представляет собой крупный узел с метастазами по периферии либо крупный узел без метастазов.

Микроскопически первичный рак печени разделяют на гепатоцеллюлярный (56%), холангиоцеллюлярный (20%) и анапластический (24%).

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ГЦР

ГЦР метастазирует внутripеченочно и внепеченочно. Метастазы могут поражать всю печень или ограничиваться долей, сегментами печени, прорастать в мелкие и крупные сосуды. Внепеченочное метастазирование происходит лимфогенным, гематогенным путями и непосредственным прорастанием опухоли в окружающие ткани.

Лимфогенное метастазирование идет в ворота печени, лимфатические узлы средостения, шеи. Диссеминация опухоли, как правило, протекает с поражением брюшины и развитием асцита. Отдельные метастазы ГЦР могут обнаруживаться в варикозно-расширенных венах пищевода, в легких, костях. На печеночное происхождение метастазов указывает наличие желчи или гликогена в них.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Рекомендуется руководствоваться гистологической классификацией новообразований печени ВОЗ 2000 года:

1. Гепатоцеллюлярный рак (ПЖР).
2. Фиброламеллярный вариант гепатоцеллюлярного рака.
3. Гистоварианты гепатоцеллюлярного рака (ПЖР):
 - солидный (компактный);
 - трабекулярный;
 - тубулярный;
 - псевдопапиллярный;
 - ацинарный (псевдожелезный);
 - скirroзный.
4. Цитологические типы печеночно-клеточного рака:
 - светлоклеточный;
 - веретенноклеточный;
 - плеоморфный;
 - с остеокластоподобными клетками.
5. Редко встречается лимфоэпителионоподобный гепатоцеллюлярный рак; рак с эндокринной дифференцировкой.

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 дифференцировки;

GIV – недифференцированная /анapластическая карцинома. Метастазы карциномы редко образуются в цирротической печени, на фоне цирроза развиваются первичные опухоли.

Классификация TNM (7-е издание, 2009 год)

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 л/у (л/у ворот печени, вдоль НПВ, вдоль общей печеночной артерии)

M – отдаленные метастазы.

M0 – нет отдаленных метастазов

M1 – есть отдаленные метастазы

Патологическая классификация pTNM

Категории pT, pN соответствуют категориям T и N.

pN0 – гистологическое заключение о состоянии регионарных лимфоузлов должно быть основано на исследовании не менее 3-х лимфатических узлов.

Оценка фиброза (F)*

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

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

Примечание: * Степень фиброза ткани печени в соответствии со шкалой Ishak является фактором, влияющим на общую выживаемость пациентов, поэтому в TNM классификацию ГЦР включен фактор F (таблица 1).

Таблица 1

Морфологические характеристики	Балл	Степень выраженности фиброза
Нет	0	Нет/слабо выраженный 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	

Таблица 2

Группировка по стадиям

Стадия I	T1N0M0
Стадия II	T2N0M0
Стадия IIIA	T3aN0M0
Стадия IIIB	T3bN0M0
Стадия IIIC	T4N0M0
Стадия IVA	любая TN1M0
Стадия IVB	любая T любая NM1

Другие классификации

Для определения тактики лечения TNM стадирования недостаточно, что обусловлено наличием сопутствующих заболеваний печени и, в частности, цирроза печени у большинства пациентов ГЦР. Общепризнанная классификация Child-Pugh позволяет установить тяжесть цирроза печени (таблица 3).

Таблица 3.

Параметр	количество баллов		
	1	2	3
асцит	отсутствует	незначительный	умеренный
билирубин, мг/дл	≤ 2	2-3	> 3
альбумин, г/дл	$> 3,5$	2,8-3,5	$< 2,8$
протромбиновое время:			
секунды до реакции	1-3	4-6	> 6
МНО	$< 1,8$	1,8-2,3	$> 2,3$
энцефалопатия	нет	грейд 1-2	грейд 3-4

Интерпретация:

5-6 баллов – А класс (легко компенсированное заболевание),

7-9 баллов – Б класс (значительные нарушения функции)

10-15 баллов – класс С (декомпенсированное заболевание).

На основании классификации Child-Pugh, а также факторов распространенности опухоли и уровня α -фетопротейна (АФП) разработана оптимальная прогностическая модель Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) (таблица 4).

Таблица 4

Параметр	Баллы
Child-Pugh:	
А	0
Б	1
С	2
характеристика опухоли:	
1 узел и поражение $< 50\%$	0

много узлов и поражение < 50%	1
массивное распространение или поражение ≥ 50%	2
АФП:	
< 400 нг/мл	0
> 400 нг/мл	1
сосудистая инвазия:	
нет	0
есть	1

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

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГЦР

Наиболее частные клинические симптомы – боль в животе, потеря массы тела, гепатомегалия. Боль чаще локализуется в правом подреберье или эпигастриальной области, носит постоянный характер и не зависит от приема пищи. Со временем боль постепенно усиливается, что заставляет больных прибегать к наркотическим средствам. Важным симптомом заболевания является нарастающая слабость, потеря аппетита, потеря веса; в терминальных стадиях – кахексия. Постоянный клинический признак рака печени – гепатомегалия. Увеличенная печень бугристая, выступает из-под края реберной дуги. Повышенная температура бывает довольно часто и может имитировать инфекцию. У 1/3 больных рак печени может сопровождаться желтухой. Желтуха редко бывает интенсивной и, как правило, не зависит от размеров опухоли. Она возникает в результате сдавления желчных протоков и перипортальных лимфатических узлов метастазами, реже – первичной опухолью. Асцит обнаруживают приблизительно у половины больных, чаще развивается у больных с сопутствующим циррозом печени. У некоторых больных, страдающих раком печени, накопление жидкости в брюшной полости связано с диссеминацией опухоли по серозному покрову, либо сдавлением метастатическими узлами воротной вены. Тромбоз воротной вены усугубляет асцит. Может развиваться окклюзия печеночных вен. Возможно прорастание опухоли в правое предсердие и венозные сплетения пищевода. Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода – частое, и, как правило, смертельное осложнение. Невозможность остановить кровотечение из варикозно-расширенных вен у больного циррозом печени часто обуславливается гепатоцеллюлярной карциномой, прорастающей в воротную вену.

ДИАГНОСТИКА

Основными методами диагностики являются:

- анализ данных физикального обследования;
- изучение данных лабораторных методов обследования (биохимические показатели, коагулограмма, опухолевые маркеры);
- ультразвуковое исследование и цветное дуплексное картирование;
- исследование желудочно-кишечного тракта (эндоскопическое и рентгенологическое);
- спиральная компьютерная томография с внутривенным болюсным усилением;
- ангиографическое исследование;
- биопсия печени;
- прямые методы контрастирования желчных протоков;
- гепатосцинтиграфия;
- оценка функциональных резервов печени.

На основании вышеизложенного обследования делают:

- заключение о резектабельности образования в печени и операбельности пациента, а также о необходимости комбинированного лечения;
- предоперационное планирование и стадирование.

' При сборе анамнеза у пациента с заболеванием печени необходимо акцентировать внимание:

- 1) на наличие в анамнезе хронических заболеваний печени;
- 2) перенесенные гепатиты В, С;
- 3) злоупотребление алкоголем;
- 4) носительство австралийского антигена;
- 5) отравление афлатоксином;
- 6) прием гормональных контрацептивов.

Биохимическими маркерами ГЦР являются повышение уровня щелочной фосфатазы и альфа-фетопротеина (АФП) у 80% больных. Диагностически достоверным для ГЦР уровнем АФП является $> 2000 \text{ нг/мл}$ (норма 20 нг/мл).

Группу высокого риска развития ГЦР представляют больные циррозом печени, обусловленным HBV - или HCV-инфекцией, у которых уровень АФП в сыворотке крови превышает 20 нг/мл , либо транзиторно повышается до 100 нг/мл и выше; у этих пациентов частота развития ГЦР за 5-летний период наблюдения составляет 36%.

Уровень альфа-фетопротеина обычно коррелирует с размерами опухоли после резекции, а также после трансплантации печени уровень его

снижается. Сохранение слегка повышенного уровня АФП после операции на печени указывает на неполное удаление опухоли, а его прогрессивное повышение - на быстрый ее рост.

Уровень карциноэмбрионального антигена особенно высок при метастатическом поражении печени и не играет существенной роли в диагностике ГЦР.

Для диагностики ГЦР печени используют следующие методы исследования: УЗИ, РКТ, МРТ, тонкоигольную пункционную цитобиопсию, ангиографию.

СКРИНИНГОВОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

В настоящее время недостаточно сведений о скорости роста и развития опухоли до тех пор, пока онкологический очаг не достигнет больших размеров (при которых ГЦР удастся выявить с помощью методик визуализационной диагностики).

Согласно ранее опубликованным данным для двукратного увеличения объема опухоли требуется от 2 до 4 месяцев, в связи с чем оправдано проведение скрининга с периодичностью 2 раза в год.

В Японии рекомендуется проводить скрининг ГЦР с периодичностью один раз в 3-4 месяца.

Во Франции было проведено рандомизированное клиническое исследование с участием 1200 пациентов с циррозом печени. По результатам исследования сделан вывод, что большая частота скрининга (УЗИ брюшной полости каждый 3 месяца) не позволяют улучшить показатели диагностики или лечения ГЦР по сравнению с меньшей частотой скрининга (УЗИ брюшной полости 1 раз в 6 месяцев).

Методы скрининга.

Для скрининга ГЦР применяются методики лучевой и серологической диагностики.

Из методик лучевой диагностики в настоящее время наиболее часто используется УЗИ брюшной полости – неинвазивная широкодоступная диагностическая методика, чувствительность которой в отношении ранних стадий ГЦР составляет от 60% до 80%, специфичность более 90%.

В качестве методики для раннего выявления рекомендуется выполнение УЗИ брюшной полости при наличии высококвалифицированного персонала.

Компьютерная томография (КТ) и (МРТ) не рекомендуются для проведения скрининга из-за повышенного риска для здоровья, высокой

стоимости, недостаточной эффективности и недостаточно широкой доступности.

Серологическая диагностика ГЦР наиболее часто определяют АФП, который до недавнего времени был единственным серологическим онкомаркером ГЦР, однако, диагностическая ценность АФП невысока, поскольку на начальных стадиях онкологического процесса во многих случаях концентрация АФП находится в пределах нормальных значений. У пациентов с циррозом печени допустимо временное (транзиторное) повышение концентрации АФП при отсутствии ГЦР. Точка минимальной скрининговой значимости для АФП находится на уровне 20 нг/мл, диагностическая чувствительность при этом составляет около 60%. Чувствительность АФП-диагностики для точки минимальной скрининговой значимости составляет менее 25%, а специфичность – 79%.

Но на сегодняшний день из проведенных исследований не было подтверждено, что увеличение значения для точки минимальной скрининговой значимости АФП при отсутствии патологии по данным УЗИ не позволяет высказать предположение о наличии ГЦР.

В исследованиях на эксплантах было показано, что ГЦР не выявляется даже при концентрациях АФП более 500 мг/мл.

Если установить коррекцию между значениями концентрации АФП и стадией онкологического процесса, то получается, что АФП является только маркером распространенного ГЦР.

Группы скрининга:

- все пациенты с циррозом печени, независимо от этиологии цирроза;
- лица, страдающие хроническими заболеваниями печени;
- пациенты в возрасте старше 40 лет, перенесшие гепатит В или С.

Рекомендации:

- Оптимальной методикой скрининга является УЗИ брюшной полости, выполняемое квалифицированным специалистом.
- В настоящее время рекомендуется отказаться от АФП-диагностики в качестве методики скрининга ГЦР.
- Скрининг должен проводиться каждые 6 месяцев. Более высокая периодичность обследования пациентов в группах повышенного риска развития ГЦР является неоправданной.

Хирургическая анатомия печени.

Сегментарное строение печени:

Печень разделена на 8 сегментов и 4 сектора:

правая доля состоит из 2 секторов – передний включает V и VIII сегменты; задний – VI и VII сегменты;

левая доля состоит из среднего (переднего) сектора включающего IV и III сегменты и бокового (заднего) сектора – II сегмент.

I сегмент кровоснабжается от правой печеночной а. и воротной в. и от левой печеночной а. Серповидная связка расположена между IV и III сегментом печени

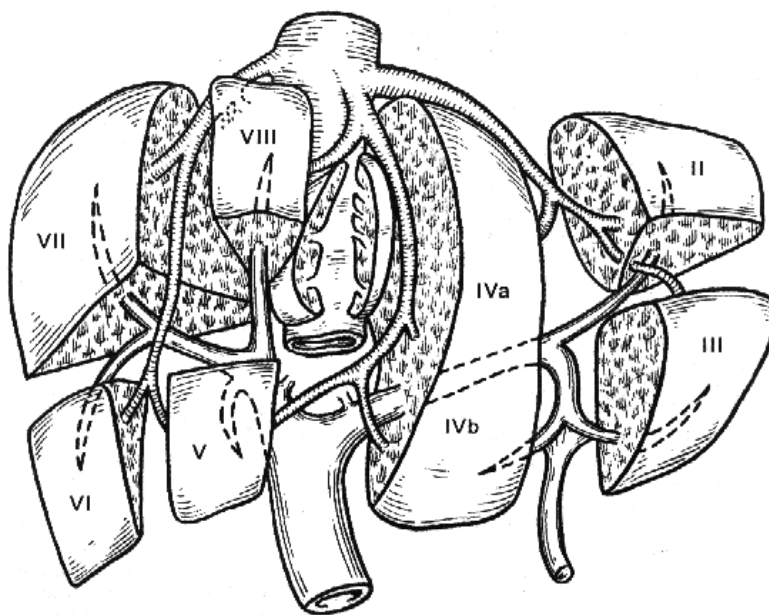


Рисунок 1. – Сегментное строение печени по Куино

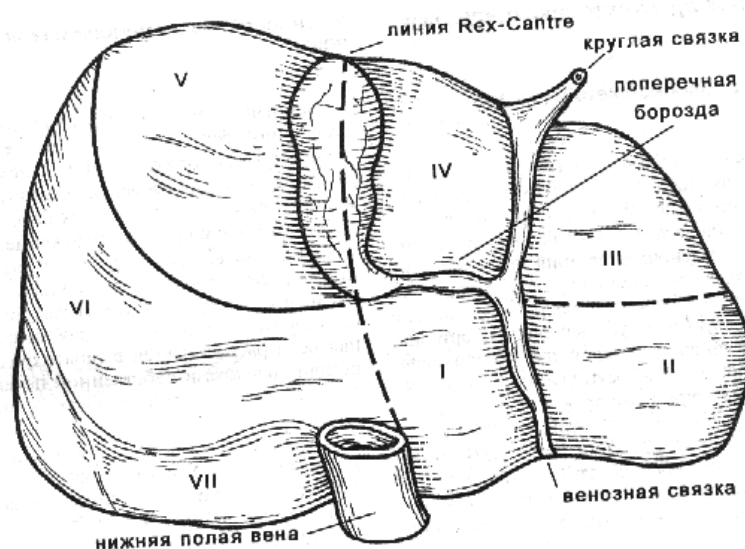


Рисунок 2. – Нижняя поверхность печени

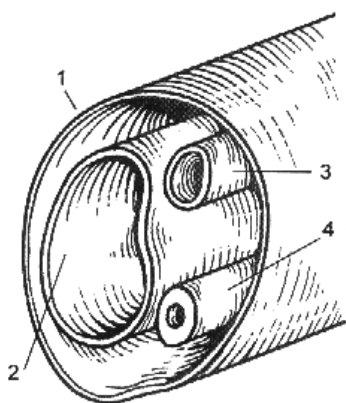
Другими ориентирами, позволяющими провести границу между сегментами печени являются:

- круглая связка печени;
- ложе желчного пузыря;
- воротная борозда;
- место прикрепления малого сальника к печени;
- венозная связка

Истинная граница между правой и левой долями печени проходит по средней междолевой щели, ориентиром является линия Rex-Cantlie, проходящая через ложе желчного пузыря по направлению к левому краю нижней полой вены

СХЕМА РАСПОЛОЖЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ СОСУДИСТО-СЕКРЕТОРНЫХ НОЖЕК ПЕЧЕНИ

(ГЛИССОНОВЫ ФУТЛЯРЫ)



1. Глиссонов футляр
2. Воротная вена
3. Желчный проток
4. Печеночная артерия

Печень покрыта брюшиной – глиссонова капсула, которая в воротах печени переходит на элементы печеночной триады, формируя футляр.

Связки печени – серповидная, треугольная, венечная.

Каждый сектор, сегмент печени имеет собственную сосудисто-секреторную ножку.

Артериальное кровоснабжение печени

Собственно печеночная артерия - продолжение общей печеночной а., после отхождения от нее желудочно-12-перстной и правой желудочной а. Она проходит в левом крае гепатодуоденальной связки, слева от холедоха и кпереди от воротной вены. На уровне ворот печени делится на правую и левую печеночные а.

Кровоснабжение печени из системы воротной вены.

Воротная вена образуется в результате слияния селезеночной в. с верхней брыжеечной в. Позади перешейка ПЖ, имеет диаметр до 1 см и направляется к воротам печени. В гепатодуоденальной связке она располагается позади холедоха и собственно печеночной а., в воротах печени она делится на правый и левый стволы.

Правый ствол делится на переднюю и заднюю секторальные в. к V, VIII и VI, VII сегментам;

левый ствол - к III, IV и II сегментам.

Отток крови из печени по печеночным в. в нижнюю полую вену:

- правая печеночная в. дренирует VI, VII и частично V и VIII сегменты;
- средняя печеночная в. - IV, V, VI и VIII сегменты;
- левая печеночная в. - IV, III, VII сегменты

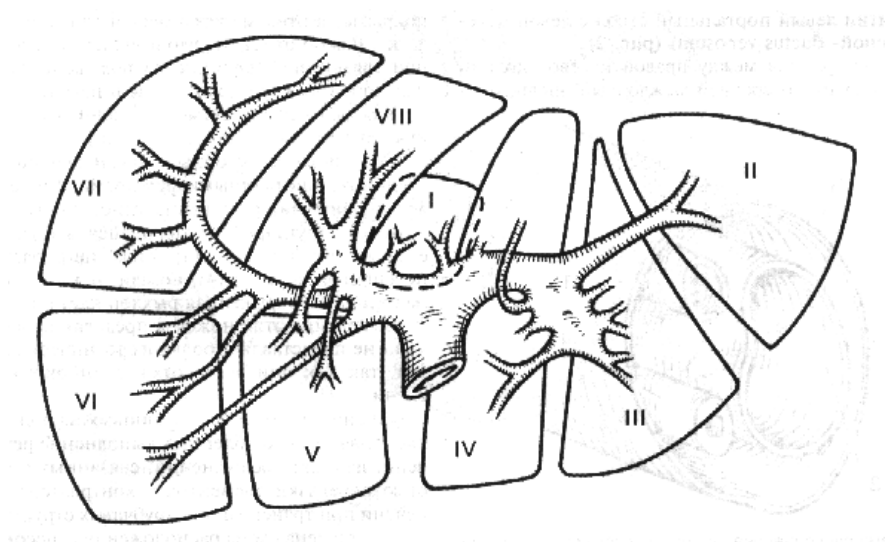
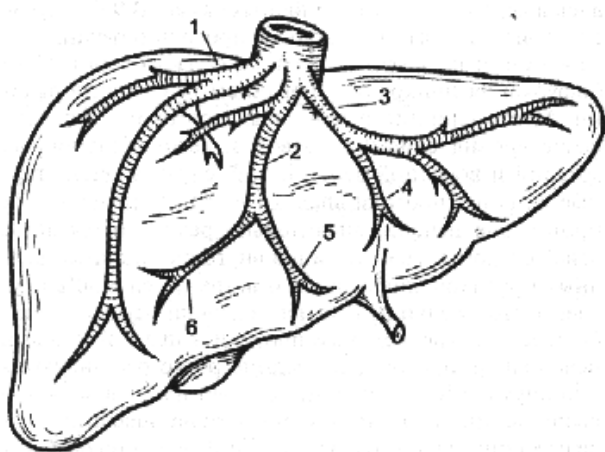


Рисунок 4. – Схема расположения сегментарных и субсегментарных глиссоновых ножек печени (по Launois D.)



1. Правая печеночная вена
2. Средняя печеночная вена
3. Левая печеночная вена
4. Вена от III сегмента
5. Вена к IV сегменту
6. Вена к V и иногда к VI сегменту

Рисунок 5. – Схема прохождения печеночных вен

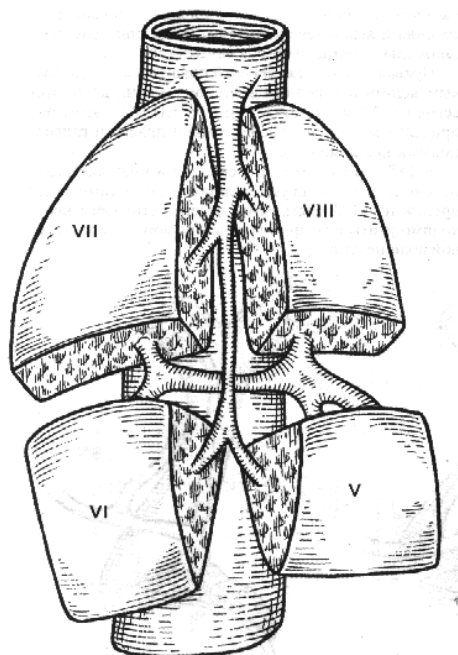


Рис. 8. Схема расположения правой печеночной вены

Рисунок 6. – Схема расположения правой печеночной вены

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕЧЕНОЧНОГО КЛЕТОЧНОГО РАКА

Методы лечения печечно-клеточного рака включают три направления:

I – хирургическое лечение – резекция или трансплантация печени;

II – локорегионарная терапия:

- чрескожная инъекция этанола;
- радиочастотная термическая деструкция опухоли;
- трансартериальную химиоэмболизацию;
- трансартериальная радиоэмболизация.

III – системное лечение:

- таргетная терапия;
- симптоматическая терапия.

I. Единственным радикальным методом лечения ГЦР является хирургический. Он заключается в резекции или трансплантации печени. Резектабельность при ГЦР колеблется от 15,9% до 65,7%. Продолжительность жизни после радикальных терапий в сроки до пяти лет составляет 26-49%. Послеоперационная летальность достигает 0,9-15%.

Высокая послеоперационная летальность отмечается при наличии цирроза печени (до 25-35%) и низкая при отсутствии цирроза (до 5%). Рецидивы ГЦР развиваются после резекции печени в 50-90% случаев и являются основной причиной смерти.

По данным мировой литературы с 1963 года трансплантация печени были выполнены более чем у 300 больных. Одногодичная и 5-летняя выживаемость составили соответственно 42-71% и 20-45%, частота рецидивов – 65%.

Imatsuki при сравнении результатов резекции печени у 76 пациентов с ГИР и 105 трансплантаций печени не выявил достоверных различий в продолжительности жизни в обеих группах, последняя коррелирована со стадией опухоли.

После трансплантации печени 5-летняя выживаемость при I стадии ГИР составила 75%; II стадии – 68%; III стадии – 52%; IV стадии – 11%.

Современная классификация операций на печени основана на учете сегментарного строения печени и характера выполнения операций.

Европейская терминология:

1. правосторонняя расширенная гемигепатэктомия (IV, V, VI, VII, VIII + I);
2. правосторонняя гемигепатэктомия (V, VI, VII, VIII);
3. левосторонняя расширенная гемигепатэктомия (II, III IV, V, VIII, I);
4. левосторонняя гемигепатэктомия (I II, III IV);
5. левосторонняя лобэктомия (II, III);
6. сегментэктомия (удаление одного или нескольких сегментов печени – указывается удаленный сегмент).

Американская терминология:

1. правосторонняя трисегментэктомия (I; IV; V; VI; VII; VIII);
2. правосторонняя лобэктомия (V, VI, VII, VIII);
3. левосторонняя трисегментэктомия (I II, III IV; V, VIII);
4. левосторонняя боовая сегментэктомия (II, III);
5. субсегментэктомия.

II. Локорегионарная терапия ГЦР.

Продолжительность жизни при нерезектабельном ГЦР без лечения составляет 7-8 месяцев. Системная и внутриартериальная химиотерапия малоэффективны: продолжительность жизни не превышает 7 месяцев.

Наилучшие результаты получены при внутриартериальной химиоэмболизации. В печеночную артерию вводят цитостатик (*адриамицин, цисплатин*), растворенный в липоидоле или смешанный с микроэмболами (*гидрогель, желатиновая губка*). Положительный эффект такой терапии

связан с длительностью нахождения (до 30 суток) селективно подведенного цитостатика в пределах опухоли. Продолжительность жизни в течение 2 и 3-х лет после химиоэмболизации составляет 25 и 30%.

Криохирургия. В последние годы в ряде центров при нерезектабельном ГИР успешно применяется криохирургия. Методика предполагает интраоперационное охлаждение опухоли жидким азотом, подаваемым в специальный наконечник. Методика неэффективна при размерах опухоли более 5 см. Трехлетняя выживаемость достигает 20%.

Алкоголизация. Чрескожная алкоголизация опухолевых узлов печени под контролем УЗИ в последние годы находит все больше сторонников. Летальность при алкоголизации достигает 1,8%; осложнения развиваются в 1,3-2,4% случаев, 5-летняя выживаемость составляет 30-41%, что сопоставимо с таковой при резекции печени по поводу ГКР. До 5 лет местный рецидив возникает в 15% случаев, новые очаги – в 74% случаев.

Достижения в мультимодальном лечении гепатоцеллюлярного рака, в т.ч. применение внутривенной и внутриаартериальной химиоэмболизации, позволяют в настоящее время переводить опухоль в операбельное состояние, выполнить радикальную операцию и улучшить 5-летние результаты до 50%.

Радиочастотная абляция опухолей печени – наиболее часто используемый способ термической деструкции опухоли у пациентов ГЦР, имеющих противопоказания к хирургическому лечению. Каждая процедура выполняется под контролем УЗИ, зона абляции на 8-10 мм превышает радиус опухоли. 3-х летняя выживаемость достигает 23%.

К другим методам термической деструкции относятся:

- чрескожная микроволновая деструкция опухоли;
- криодеструкция опухоли во время операции, когда опухоль располагается близко к важным анатомическим структурам чувствительным к тепловому воздействию.

Трансартериальная радиоэмболизация заключается во введении микросфер, меченных радиоактивными изотопами в печеночную артерию, по которой они попадают в мелкие кровеносные сосуды опухоли и закупоривают их (микроэмболизация). Источник радиоактивного излучения поставляется непосредственно в опухоль.

Региональная лучевая терапия. Доставка радиоактивных изотопов к опухоли посредством внутриаартериального введения. Для лечения больных неоперабельный ГЦР используют микросферы, меченный ИТТрием-90. После введения в печеночную артерию через катетер микросферы оседают в артериолах внутри опухоли (микроэмболизация), они не блокируют крупные

вещества печеночной артерии, а вызывают лишь легкий постэмболизационный синдром. Этот метод можно применять у больных с тромбозом воротной вены.

III. Системная терапия.

В настоящее время разработаны новые молекулярно нацеленные препараты, один из которых «Сорафениб» применяется для лечения ГЦР.

Таргетная терапия. Точкой приложения таргентных препаратов являются внутриклеточные белки, участвующие в развитии и прогрессировании опухолей. Молекулярная терапия нацелена на прерывание сигнальных путей, участвующих в пролиферации и гибели злокачественных клеток, блокаду факторов роста и передачи сигналов, обеспечивающих ангиогенез опухоли и ее распространение.

«Сорафениб» – первый препарат этой группы, одобренный для лечения ГЦР. Вторым препарат «Нексавар» одобрен для лечения ГЦР в Европе, США, Канаде, Японии, Азиатско-Тихоокеанском регионе, Латинской Америке, Африке.

Лучевая терапия с использованием дистанционной ЛИ или источников внутреннего облучения находится в стадии исследования при лечении ГЦР и доказательств ее эффективности пока не получено.

ПРОГНОЗ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЦР ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ

Основой успешной терапии ГЦР является ранняя и своевременная диагностика этого заболевания, что возможно при активном диспансерном обследовании пациентов, относящихся к группам повышенного риска развития ГЦР – это мужчины в возрасте старше 40 лет, перенесшие гепатит В или С, страдающие циррозом печени с крупными узлами регенерации, хроническими заболеваниями печени.

В группах риска возможным является один раз в 6 месяцев определение уровня маркера альфа-фетопротейна, при повышении его концентрации свыше 20 нг/мл обязательным является выполнение УЗИ печени.

При выявлении опухолевого образования в печени проводится выполнение обследования пациента, включающее КТ и пункционную биопсию образования.

При подтверждении диагноза – первичный рак печени больной должен быть направлен в специализированное учреждение – РНПЦ ОМР им. Н.Н.Александрова или в областные онкологические диспансеры Республики

Беларусь, где ему могут выполнить адекватное хирургическое, комбинированное или комплексное лечение.

Хотя основным радикальным методом лечения является хирургический, заключающийся в резекции или трансплантации печени, операбельность при ГЦР остается небольшой (от 3 до 30%).

Успех резекции зависит от стадии заболевания, размера опухоли, клинико-анатомической формы, локализации, связи с крупными сосудами. Вероятность рецидива в течение 2 лет составляет около 57%, выживаемость в течение года после резекции печени составляет 55-80%, 5-летняя выживаемость – 20-39%.

Результаты трансплантации печени в ряде случаев бывают неудовлетворительными.

На сегодняшний день пока не известны исследования, которые бы доказали возможность улучшения выживаемости оперированных пациентов ГЦР с помощью химиотерапии. Химиоэмболизация может обеспечить пациентам медиану продолжительности жизни до двух лет при отсутствии экстрапеченочных метастазов.

Большие надежды возлагаются на открытие новых таргентных препаратов, обладающих противоопухолевым действием при этой форме заболевания.

Лишь четкая организация медицинской помощи на всех этапах, включающая совершенствование методов ранней и своевременной диагностики, лечения и реабилитации этих больных, повышение квалификации врачей всех служб здравоохранения республики, может дать положительные результаты в решении этой проблемы.

Литература:

1. Булынин В.И., Глухов А.А. Резекция печени: применение новых технологий. Воронеж. Изд. Воронежского Университета, 1995.
2. Вишневский В.А. Совершенствование методов хирургического лечения очаговых поражений печени. Дис. докт.мед.наук. М., 1990.
3. Гроснов А.М. Первичный рак печени. Л.: Медицина, 1977.
4. Кармазановский Г.Т. и др. Компьютерная томография печени и желчных путей. М., 1997.
5. Островерхов Г.Е., Зотольник В.Д. Принципы анатомических долевых резекций печени. М: Медицина, 1984.
6. Палахов Д.М. Факторы прогноза при первичных злокачественных опухолях печени. Диссертация доктора медицинских наук. М., 1996.
7. Шатихин В.А. и др. Внутриаартеральная химиотерапия при метастазах в печень рака толстой и прямой кишки. Советская медицина, № 6, 1989.
8. Ш. Шерлох, Дж. Дули. Заболевания печени и желчных путей. М., Москва ГЭОТАР Медицина, 1999.
9. Goma Al., Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson S.D. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis.
10. Ek-Serad H.B., Rudolph KL., Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology 132, 2557-2576 (2007).
11. Chend BQ, Jia GQ, LyiCTel al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patient with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: a randomized controlled trial. JAMA, 299 (14) 1669-1677 (2008).
12. Liovet J.M., Ricci S, Mazzaferro V et al, Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N.Engl.J.Med. 359(4) 378-390 (2008).
13. Mazzaferro V. Results of liver transplantation: with or without Milan criteria? Liver Transplantation. 13 (Suppl,2) S4-S47 (2007).
14. Болонди, Ан-Ли Чэн, Адриан М. Ди Бижелье. Печеночно-клеточный рак. Справочник. Стр.7-113 (2010).

Учебное издание

Яськевич Лариса Станиславовна

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Л.С. Яськевич

Подписано в печать 20. 12. 2016. Формат 60х84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,39. Уч.- изд. л. 1,14. Тираж 50 экз. Заказ 285.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.