

УДК 616.36-053.2-027

Гепатоцеллюлярная карцинома

И.Л. Кляритская, М.Г. Курченко

*Кафедра терапии и семейной медицины ФПО Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова: рак печени, этиология, диагностика, лечение**

Гепатоцеллюлярная карцинома - первичная неметастатическая опухоль, происходящая из печеночных клеток, вместе с холангиомой и гепатохолангиомой объединена термином «первичный рак печени», составляет 75-85% от общего числа таких опухолей. По данным ВОЗ ежегодно в мире от первичного рака печени умирает около 300 тыс. человек. Гепатоцеллюлярная карцинома широко распространена в мире; заболеваемость наиболее высока в районах, эндемичных по вирусному гепатиту В (особенно в Юго-Восточной Азии и в регионах Африки южнее Сахары), гораздо меньше частота заболевания в США (1-2% всех злокачественных опухолей) у больных пятого и шестого десятилетий жизни; женщины поражаются в 2-4 раза чаще мужчин.

Этиология и факторы риска

Обнаружена выраженная корреляция заболеваемости ГЦК с хроническим вирусным гепатитом В и С, что указывает на этиологическую роль этих заболева-

ний. Гипотеза о роли «сывороточного» (вирусного) гепатита в патогенезе гепатоцеллюлярной карциномы была выдвинута Е.М. Тареевым в 1960 году, то есть еще задолго до того, как был открыт вирус гепатита В (HBV). В соответствии с теорией острый гепатит, цирроз и первичный рак печени рассматривались как последовательные стадии единого патологического процесса. Эта теория была подтверждена только через 10 лет, после появления возможности определения специфических антигенов HBV, и, прежде всего HBsAg. Распространение гепатоцеллюлярной карциномы неравномерно в различных регионах земного шара и составляет от 1-3 до 100 и более на 100 тыс. населения, коррелируя с уровнем заболеваемости хроническим гепатитом В в этих регионах. В гиперэндемичных по гепатиту В регионах (Юго-Восточная Азия, Дальний Восток, Океания, некоторые страны Африки) гепатокарцинома является наиболее распространенной формой рака, регистрируемой в 60-80% случаев вскрытий по поводу новообразований. В неэндемичных странах Европы и США этот

показатель составляет не более 5-10 случаев на 100 тыс. населения. Неонатальное инфицирование вирусом гепатита представляет высочайший риск для развития карциномы. Предложен механизм онкогенного действия этого вируса, основное значение в котором играет многолетняя персистенция HBV в клетках печени, в конечном итоге приводящая к их малигнизации. Считается, что вирусная ДНК, не обладая прямым онкогенным действием, в условиях многолетней персистенции в гепатоцитах активирует клеточные онкогены.

Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы повышается у алкоголиков и больных с хроническим гепатитом С. Другие факторы риска: цирроз печени (особенно алкогольный), гемохроматоз, недостаточность α_1 -антитрипсина, тирозиноз, попадание в пищу метаболитов некоторых грибов (афлатоксин), применение анаболических стероидов, воздействие винила хлорида или диоксидатория (рентгеноконтрастные вещества, применявшиеся в 40-е и 50-е годы).

Факторы риска развития ГЦК:

- мужской пол;
- возраст старше 50 лет;
- повышение билирубина;
- уменьшение протромбинового времени;
- значительное расширение вен пищевода;
- повышение а-фетопротеина;
- дисплазия гепатоцитов;
- злоупотребление алкоголем.

Клинические симптомы

У больных с циррозом печени часто проявляются декомпенсацией основного заболевания печени; похудание, боль в правом верхнем квадранте живота (периодически острая, вызванная кровотечением из опухоли или разрывом); желтуха встречается редко, исключая терминальные случаи. При физикальном обследовании выявляют болезненную и увеличенную печень, пальпируют образование в области печени, асцит; эти признаки имеются примерно у 20 % больных в период установления диагноза; выслушивается периодический шум трения печени.

Скрининг на гепатоцеллюлярную карциному

У пациентов с циррозом степени А по Child, у которых в принципе возможна резекция сегмента печени, содержащего опухоль, рекомендуется каждые 6 мес. проводить эхографию и определять концентрацию а-фетопротеина (АФП) в сыворотке. Как показало исследование Paternon и соавт., чувствительность и специфичность определения АФП составляют при уровне более 100 нг/мл соответственно 21 и 93%. Большой размер опухоли не всегда соответствует более высоким показате-

лям, а уровень АФП от 50 до 400 нг/мл часто свидетельствует о наличии еще не обнаруживаемой ГЦК (однако может также указывать на регенерационную активность), в связи с чем частое проведение скрининга оправдано. Эхография - более чувствительный и специфичный метод: эти показатели составляют соответственно 78 и 93%. Данные литературы свидетельствуют о том, что 31% ГЦК диаметром менее 2 см не обнаруживаются при эхографическом исследовании. Дес-гамма-карбоксипротромбин (ДКП) является новым маркером опухоли для ГЦК.

Лабораторные данные

Достоверным маркером гепатоцеллюлярной карциномы является альфа-фетопротеин (АФП). Вероятный диагноз карциномы печени может быть установлен при уровне АФП 400 нг/мл и более, а также при быстром подъеме АФП за короткий промежуток времени. При уровне АФП ниже 400 нг/мл - диагноз ГЦК сомнителен.

При гепатокарциноме уровень АФП коррелирует с размером растущей опухоли и эффективностью терапии. Снижение уровня онкомаркера в крови после удаления опухоли или лечения является благоприятным признаком. Повторное повышение или недостаточное снижение может свидетельствовать о рецидиве заболевания или наличии метастазов. При злокачественных опухолях других органов с метастазами в печень уровень АФП может повышаться до уровня не более 500 Ед/мл, однако у этих больных значительно повышен уровень РЭА, т.о. сочетанное определение этих двух онкомаркеров помогает дифференцировать первичный рак печени с метастатическим ее поражением. Исследование уровня альфа-фетопротеина может применяться для раннего выявления гепатоцеллюлярной карциномы в

группах риска, то есть у пациентов с циррозом печени хроническим HBsAg - позитивным гепатитом или у пациентов с дефицитом альфа₁-антитрипсина. Сыворотка у пациентов данной категории должна тестироваться на АФП дважды в год.

Диагностика

Простейшим методом инструментальной диагностики ГЦК является УЗИ. Этот метод позволяет обнаружить опухоли более 1 см в диаметре. УЗИ-признаки ГЦК неспецифичны: наличие гипо- или гиперэхогенного образования в паренхиме печени. Гиперэхогенная ГЦК небольших размеров часто расценивается как гемангиома. Однако, в силу простоты, доступности и неинвазивности УЗИ наряду с определением АФП является методом скринингового обследования больных с наличием факторов риска.

Для оценки точной локализации и распространенности опухоли обычно выполняют спиральную компьютерную томографию (КТ). Также может быть выполнена контрастная ангиография в сочетании с КТ. Для этого используется маслосодержащее контрастное вещество (йодированный жирно-кислотный этиловый эфир, липиодол), которое селективно впрыскивается в а. hepatica, а затем задерживается в ткани ГЦК. В течение 3 нед липиодол вымывается из нормальных тканей, после чего проводится повторная контрольная КТ. Этот метод не обладал 100% специфичностью, однако характеризуется высокой чувствительностью и является важным диагностическим средством для выявления мультифокальных и очень маленьких ГЦК.

Чрескожная биопсия печени позволяет окончательно установить диагноз ГЦК в сомнительных случаях. Однако, этот метод диагностики не лишен существенных недостатков: учитывая обильную васкуляризацию ГЦК, имеет ме-

сто высокий риск кровотечения, также имеется небольшой риск распространения опухолевых клеток по ходу иглы. В связи с предыдущими 2 пунктами, рекомендуется применение более тонкой, чем обычно пункционной иглы. Это часто приводит к забору недостаточного количества материала для адекватного морфологического исследования.

Лечение

Выбор метода лечения определяется степенью операбельности опухоли. При операбельной опухоли применяется хирургическое лечение, трансплантация печени, при неоперабельной опухоли — методы паллиативной терапии (чрескожное инъекционное введение этанола, эмболизация, химиоэмболизация, радиочастотная термоабляция). ГЦК резецируема лишь у 3-30% пациентов, и после резекции сохраняется высокий процент рецидива, вероятно, частично вследствие мультифокальности опухоли или наличия предзлокачественных очагов.

Резекция сегмента печени возможна, если у пациента:

1. Солитарная опухоль до 5 см в диаметре.
2. Опухоль ограничена паренхимой печени, не прорастает в другие органы (легкое).
3. Отсутствуют отдаленные метастазы
4. Достаточная функциональная способность печени (стадия А по Child-Pugh, I-II по Okuda).

Показатели неоперабельности опухоли:

1. Размер опухоли более 5 см.
2. Множественные очаги.
3. Прорастание за пределы капсулы печени.
4. Наличие отдаленных метастазов.
5. Недостаточный функцио-

нальный резерв оставшейся паренхимы печени.

6. Тромбоз внутривенной печеночной системы, воротной вены.

7. Тяжелое состояние больного, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, создающий высокий операционный риск.

Лечение резецируемых опухолей

Частичная резекция печени. Выживаемость после резекции определяется не только наличием или отсутствием оболочки опухоли и ее толщиной, величиной, числом, местом и прорастанием очагов, которые определяют объем резекции, но также функциональной остаточной способностью печени. Цирроз имеется у 70% больных с ГЦК. Оперативная смертность составляет менее 3% у пациентов без цирроза и 7 - 25% у пациентов с циррозом. При циррозе стадии Child A остаточная способность печени достаточна для выполнения резекции. При лечении пациентов с циррозом отдается предпочтение ограниченному сегментарному или клиновидному резекциям. Резекция противопоказана пациентам с циррозом степени Child C из-за высокого операционного риска и короткой ожидаемой продолжительности жизни.

Ортопная трансплантация печени

В настоящее время в Европе приблизительно 12% пересадок печени (около 200 в год) проводится в связи со злокачественными опухолями, послеоперационная смертность составляет 8%. Культурные различия и малое количество доступных органов являются соопределяющими факторами при определении показаний к пересадке. Другим определяющим фактором является необходимость иммуносупрессии, которая, вероятно, связана с повышенным риском рецидива опухоли. Таким

образом, показания к пересадке остаются противоречивыми и критерии для нее еще однозначно не определены. Общепринятыми показаниями к ортопной пересадке печени являются маленькие опухоли (диаметр менее 3 см), которые не могут быть резецированы по анатомическим причинам (локализация в толще печени), а также маленькие ГЦК, которые технически можно резецировать, однако этому препятствуют функциональные ограничения (больные с циррозом).

Данные литературы трудно интерпретировать из-за плохой сравнимости групп пациентов. Выживаемость пациентов с маленькими уни- или бинодулярными опухолями (менее 3 см) после ортопной трансплантации печени лучше, чем после резекции (5-летняя выживаемость составляет 83% против 18%; $p < 0,001$). С учетом этого уже были расширены показания к трансплантации. Недавно сообщалось о благоприятных результатах местной интраартериальной или системной химиотерапии, применявшейся в качестве дополнительного лечения, предшествовавшего трансплантации. Вероятно, в будущем показания к пересадке печени при ГЦК станут еще шире.

Лечение нерезецируемых опухолей

Большинство ГЦК обнаруживаются в поздней стадии, когда резекция часто уже невозможна из-за распространенности опухоли, прорастания в сосуды, тромбоза воротной вены, метастазов, возраста, общего состояния больного, наличия других внепеченочных заболеваний или недостаточного функционального резерва оставшейся неповрежденной части печени. Для этой группы пациентов возможно лишь паллиативное лечение. Ранее описаны многочисленные методы лечения; результаты их применения сильно различа-

Таблица

Стадии ГЦК по Okuda

Критерий	Баллы
Величина опухоли более 50% объема печени	1
Асцит	1
Уровень альбумина менее 30 г/л	1
Уровень общего билирубина выше 30 мкмоль/л	1
Стадия:	
I	0
II	1 или 2
III	3

лись, главным образом в неконтролируемых исследованиях.

**Эмболизация
(химиоэмболизация)
a. hepatica**

Кровоснабжение опухоли почти на 100 % осуществляется печеночной артерией. Иногда при ГЦК производится перевязка a. hepatica, но это не приводит к явному улучшению выживаемости. Химиотерапевтические средства, введенные в печеночную артерию селективно и одновременно с липидом, накапливаются в ткани опухоли. Их медленное выделение обеспечивает более продолжительное действие. Сосуд в конце операции закупоривается пеногелевыми хлопьями. С помощью этого метода могут быть также уничтожены маленькие необнаруживаемые неопластические очаги в зоне кровоснабжения. Поскольку ГЦК часто мультифокальна, этот метод должен быть очень эф-

фективным способом лечения. Однако, при его применении часто возникает постэмболизационный синдром: повышается температура, отмечаются боль в животе, тошнота, рвота и увеличение активности трансаминаз сыворотки; описаны даже инфаркт желчного пузыря, панкреатит и фатальный исход. Адекватные рандомизированные исследования, результаты которых оправдывали бы применение химиоэмболизации в качестве рутинного лечения, отсутствуют. Если решение о химиоэмболизации все же принято, то лучшим вариантом является суперселективная эмболизация. Она легче переносится и несет с собой меньший риск осложнений

**Чрескожное
инъекционное лечение
с применением этанола**

Под эхографическим контролем в опухоль чрескожно может быть введена тонкая игла (калибра 22), через которую в ткань опу-

холи вводится 99,5% раствор этанола с целью некротизирования опухоли. Этот метод, несмотря на хорошие кратковременные результаты, должен рассматриваться как паллиативный. Большое положительное влияние на выживаемость оказывают проводимые каждые 3 мес контрольные эхографические обследования и лечение возникающих рецидивов инъекциями этанола. Этаноловая терапия при больших ГЦК (диаметр более 5 см) не дает хороших результатов в плане регрессии опухоли и выживаемости. Таким образом, инъекции этанола лишь у неоперабельных пациентов с тремя или менее очагами диаметром менее 5 см дают хороший паллиативный результат и обеспечивают более длительную выживаемость.

**Радиочастотная
термоабляция**

При использовании этого метода в опухоль вводится специальная радиочастотная игла (зонд) с раскрывающимся массивом элементов-антенн. С помощью иглы создается сферическая область некроза (абляции). Используется чрескожный, открытый (во время полостных операций) или лапароскопический доступ. Контроль позиционирования иглы осуществляется с помощью УЗИ, КТ или МРТ. Опухоль разрушается нагреванием до температуры, превышающей 52 °С. Выделение тепла происходит из-за смены направления движения ионов под воздействием высокочастотного (460 кГц) тока. Тепло выделяется в тканях, игла при этом не нагревается. Температура измеряется с помощью 5 сенсоров, расположенных на концах элементов-антенн. Контроль температуры позволяет убедиться в эффективности абляции и обеспечить частоту локального рецидивирования меньше 10%.

Выводы

Благодаря все более широко-

му проведению интенсивного скрининга больных циррозом доля ГЦК, обнаруживаемых в ранней стадии, растет. Ежегодная заболеваемость ГЦК при циррозе составляет 3 - 6%. У пациентов с циррозом стадии Child A, у которых в принципе возможна куративная резекция, рекомендуется каждые 6 мес проводить эхографическое обследование и определять уровень АФП. При уровне АФП от 50 до 400 нг/мл без обнаруживаемой ГЦК оправдан более частый эхографический скрининг. В качестве дополнительного метода обследования в большинстве случаев выполняется спиральная КТ. В диагностике сателлитной патологии важную роль играет липидоловая ангио-КТ. Диагностическая лапароскопия в комбинации с лапароскопической эхографией дает важную дополнительную информацию перед резекцией в отношении сателлитных опухолей в другой половине печени, перитонеальных метастазов и цирроза. Резекция показана жизнеспособным больным с резецируемыми ГЦК и с хорошей функциональной способностью остаточной части печени. При опухолях диаметром менее 5 см шансы на излечение после резекции хорошие.

При циррозе стадии Child B может быть выполнена ограниченная резекция, например сегментов II/III слева или периферийно справа (разделение на функциональные сегменты печени по Couinaud). Ортотопная трансплантация печени является альтернативным методом лечения при нерезецируемых ГЦК (маленьких), ограниченных печенью, главным образом, при циррозе стадии Child B. При таком лечении в комбинации с дополнительной химиотерапией прогноз относительно хороший. В качестве паллиативного лечения не всегда следует прибегать к транскатетерной липидоловой артериальной химиоэмболизации. Чрескожные инъекции этанола, характеризую-

щиеся низкой частотой осложнений, представляются хорошей альтернативой. При нерезецируемых маленьких опухолях (менее 5 см) без внепеченочных проявлений при циррозе стадии Child A/B 3-летняя выживаемость при использовании этого метода составляет около 70%. При наличии нескольких мелких очагов (3 или менее) и при рецидивах после резекций этаноловая терапия также является хорошим выбором. Химио- и радиотерапия не дают хороших результатов, однако будущее, возможно, принадлежит иммунотерапии.

Меры профилактики ГЦК

1. Вакцинация против гепатита В.
2. У лиц с хроническими вирусными гепатитами противовирусная терапия с использованием препаратов альфа-интерферона значительно снижает риск развития ГЦК.
3. Отказ от алкоголя.
4. Полипреновая кислота - ациклический ретиноид, производное витамина А, в клинических исследованиях доказано предупреждение развития новых очагов ГЦК.

Литература

1. Clatworthy HW Jr, Schiller M, Grosfeld JL. Primary liver tumors in infancy and childhood. 41 cases variously treated. *Arch Surg* 1974; 109: 143-7.
2. Ni YH, Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Chen CC, Chen Wj, et al. Hepatocellular carcinoma in childhood. *Clinical manifestations and prognosis*. *Cancer* 1991; 68: 1737-41.
3. Wheatley JM, LaQuaglia MP. Management of hepatic epithelial malignancy in childhood and adolescence [review]. *Semin Surg Oncol* 1993; 9: 532-40.
4. Chen WJ, Lee JC, Hung WT. Primary malignant tumor of liver in infants and children in Taiwan. *J Pediatr Surg* 1988; 23: 457-61.
5. Lack EE, Neave C, Vawter GF. Hepatoblastoma. A clinical and

- pathological study of 54 cases. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 693-705.
6. American Joint Committee on Cancer. *Manual for staging of cancer, 3rd ed.* Philadelphia: Lippincott 1987: 87-92.
7. Vos A, Plaschkes J. Pre-surgical staging for malignant liver tumors in children. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23: 233.
8. Vos A. Ultrasonic liver dissection. In: Schweizer P, editor. *Hepatobiliary surgery in childhood*. Stuttgart: Schattauer Verlag, 1991; 44.
9. Schweinitz D von, Burger D, Weinel P, Milderberger H. Die Therapie maligner Lebertumoren des Kindesalters. Ein Zwischenbericht der multizentrischen Studie HB² der GPOH. *Klin Pediatr* 1992; 204: 214-20.
10. Lockwood L, Heney D, Giles GR, Lewis JJ, Bailey CC. Cisplatin-resistant metastatic hepatoblastoma: complete response to carboplatin, etoposide, and liver transplantation. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 517-20.
11. Schweinitz D von, Hecker H, Harms D, Burger D, Bode U, Weinel P, et al. Complete resection before development of drug resistance is essential for survival from advanced hepatoblastoma. A report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB-89. *J Pediatr Surg* 1995 (in print).
12. Milderberger H, Burger D, Weinel P. Das Hepatoblastom: Eine katamnestiche Untersuchung und Vorschlag eines Therapiekonzeptes. *Z Kinderchir* 1989; 44: 78-82.
13. Yokomori K, Hori T, Asoh S, Tuji A, Takemura T. Complete disappearance of unresectable hepatoblastoma by continuous infusion therapy through hepatic artery. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 844-6.
14. Pentecost MJ, Daniels JR, teitelbaum GP, Stanley P. Hepatic chemoembolisation: safety with portal vein thrombosis. *J Vase Interv Radiol* 1993; 4: 347-51.
15. Kew M.C. In: *Int. Symp. On hepatitis and liver disease*. Tokyo. 1994. p. 681-684
16. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. Изд. Теза. С-Петербург. 1996
17. Viviani et al. *Epidemiol. Prev.* 1997. 21: 129-136
18. Chang M.H. Chen D.S. *Bailliers Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 1999. 13(4): 511-517.
19. Chang M.H. et al. *YAMA.* 2000. 284(23): 3040-3042

Гепатоцеллюлярна карцинома.

І.Л. Кляритська, М.Г. Курченко

У статті надані сучасні дані щодо етіології, розповсюдження, діагностики та лікуванню гепатоцеллюлярної карциноми. Докладно викладені принципи скрінінга пацієнтів із групи ризику розвитку гепатоцеллюлярної карциноми; описані методи лікування нерезектабельних варіантів гепатоцеллюлярної карциноми.

Hepatocellular carcinoma

I.L. Klyaritskaya, M.G. Kurchenko

The article contains modern data about etiology, spreading, diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. The principles of screening of patients with high risk of hepatocellular carcinoma are presented in details. The methods of treatment of non-resectable cases of hepatocellular carcinoma are described.