

Гепатоцеллюлярный рак. Диагностика и лечение *Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment*



Богдан Николаевич Котив – редактор раздела

Bogdan N. Kotiv – Editor of the Issue

Богдан Николаевич Котив – доктор медицинских наук, профессор, генерал-майор медицинской службы, заместитель начальника Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова по учебной и научной работе, главный хирург Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Заслуженный врач РФ. После окончания Военно-медицинской академии в 1987 г. проходил службу в Закавказском военном округе, где получил значительный хирургический опыт при оказании помощи пострадавшим в международных конфликтах и от землетрясения в Армении. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук (1999) посвящена хирургической коррекции синдрома портальной гипертензии и его осложнений. В период с 2006 по 2013 г. руководил кафедрой госпитальной хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. В 2013 г. назначен на должность заместителя начальника академии по учебной и научной работе.

Профессор Б.Н. Котив является руководителем признанной научной школы госпитальной хирургии имени академика И.С. Колесникова. Участвует в разработке и реализации новых подходов в хирургическом лечении больных и пострадавших в системе военного и гражданского здравоохранения. Профессором Б.Н. Котивым разработана мультидисциплинарная программа диагностики, лечения, прогнозирования и хирургической коррекции осложнений синдрома портальной гипертензии. При его участии совершенствуются и внедряются новые малотравматичные технологии для лечения больных злокачественными новообразованиями печени, печеночных протоков, поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта. Под его руководством обоснована концепция робот-ассистированных методов хирургического лечения колоректального рака, внедрены оригинальные технические приемы лапароскопических и ро-

бот-ассистированных операций при колоректальном раке, опухолях желудка и печени. Богданом Николаевичем внедрена в широкую клиническую практику методика комбинированного лечения погранично-резектабельного рака головки поджелудочной железы, включающего расширенную гастропанкреатодуоденальную резекцию с сосудистой реконструкцией мезентерикопортального венозного сегмента и периоперационную химиотерапию. Профессор Б.Н. Котив проводит мультидисциплинарные научные исследования регенераторных способностей печени. Под его руководством создана система координации донорства и трансплантации органов в военно-медицинских организациях МО РФ и внедрена программа трансплантации печени и почки.

Автор более 500 научных работ, 19 руководств, в том числе национальных клинических рекомендаций, 14 патентов. Под руководством Б.Н. Котива защищены 5 докторских и 14 кандидатских диссертаций.

Б.Н. Котив – заместитель председателя Ученого совета Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и диссертационного совета по специальности “хирургия”, почетный председатель Хирургического общества Н.И. Пирогова (председатель в 2013–2015 гг., 2017–2019 гг.). Член правления Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ, Российского общества хирургов, Российского трансплантологического общества, экспертного совета ВАК. Заместитель главного редактора журналов “Вестник Российской Военно-медицинской академии”, “Клиническая патофизиология”, член редколлегии журналов “Новости хирургии”, “Вестник хирургии имени И.И. Грекова”, “Военно-медицинский журнал”, “Известия Российской Военно-медицинской академии”. Награжден орденом Почета и Почетной грамотой Президента Российской Федерации.

Гепатоцеллюлярный рак. Диагностика и лечение *Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment*

От редактора раздела *From Editor of the Issue*

Гепатоцеллюлярный рак (гепатоцеллюлярная карцинома, печеночно-клеточный рак, ГЦР) является самой частой первичной злокачественной опухолью печени. В настоящее время печеночно-клеточный рак входит в число наиболее распространенных онкологических заболеваний. Ежегодно диагностируют от 500 до 700 тыс новых наблюдений ГЦР и порядка 50 тыс пациентов погибает с уже диагностированным заболеванием. Гепатоцеллюлярная карцинома — богато васкуляризованная солидная опухоль, которая характеризуется молекулярной дисрегуляцией клеточного цикла, aberrантным ангиогенезом и устойчивостью к апоптозу. Патогенез ГЦР достаточно сложен, включает множественные генетические и эпигенетические изменения, хромосомные aberrации и генные мутации. Неoангиогенез играет важнейшую роль в росте, инвазивности и метастатическом потенциале ГЦР.

Методами выбора в диагностике ГЦР признаны УЗИ, многофазная КТ и МРТ. Современные изобразительные методы с возможностью многофазных исследований и высоким разрешением значительно подняли уровень диагностики ГЦР. Однако дифференциальная диагностика новообразований на фоне цирротической перестройки структуры печени, очаговых поражений менее 1–2 см представляет сложную задачу.

Трансплантация печени обеспечивает полное удаление опухоли, что позволяет надеяться на увеличение сроков выживания без прогрессирования болезни, и рассматривается как стандарт лечения у пациентов с ранними стадиями ГЦР и сопутствующим циррозом. Для скрининга пациентов с ГЦР для трансплантации используют чаще Миланские критерии (одиночные опухоли <5 см и до 3 опухолевых узлов, каждый из которых <3 см) и реже — критерии Сан-Франциско (UCSF; солитарный узел <6,5 см или не более 3 узлов максимальным размером 4,5 см и общим размером до 8 см). Однако критерии отбора больных ГЦР на трансплантацию печени продолжают активно изучать, в том числе предлагают менее строгие рекомендации с хорошими отдаленными результатами. Положительными аспектами пересадки печени являются удаление имеющихся или возможных внутрипеченочных метастазов, устранение главного фактора риска и излечение от цирроза печени, улучшение

функции органа и других систем организма, возможность провести максимально полное морфологическое исследование всего органа. Общая пятилетняя выживаемость при соблюдении критериев отбора составляет 75–80%. Однако в реальности частота рецидивов и неблагоприятных исходов остается высокой. Риск рецидива и метастатического распространения ГЦР после трансплантации обусловлен не выявленной на дооперационном этапе макро- и микроскопической сосудистой инвазией, истинным размером и числом опухолевых узлов, биологическими особенностями опухоли и ее дифференцировкой, а также эффектом иммунодепрессивной терапии. Наибольший недостаток трансплантации печени — дефицит донорских органов, что делает эту тему горячо обсуждаемой.

В настоящее время резекция печени по-прежнему остается наиболее доступным радикальным методом лечения. Возможность выполнения резекционного вмешательства обусловлена размером опухоли и числом опухолевых узлов, их локализацией, наличием сопутствующего диффузного поражения печени и степенью дисфункции органа, обеспечением негативного края резекции и адекватным объемом будущего остатка печени. Идеальным кандидатом является пациент без тяжелого фиброза печени или при небольшой солитарной опухоли на фоне компенсированного цирроза. По современным данным, пятилетняя выживаемость больных ГЦР после резекции печени по поводу солитарной опухоли менее 2–3 см составляет 80–93%, до 5 см — 48–68%, более 5 см — 26–59%, множественной опухоли — 35–48%. Поскольку резекция дает больше шансов на излечение и долгосрочное выживание, чем другие методы лечения, хирурги постоянно стремятся расширить показания к оперативному вмешательству.

Одним из обсуждаемых вопросов является возможность и целесообразность выполнения повторных оперативных вмешательств при выявлении рецидива и метастазов в оставшейся части печени.

Современной тенденцией в хирургии ГЦР является разработка и широкое внедрение миниинвазивных лапароскопических методов резекции печени, направленных на уменьшение операционного стресса и ускорение реабилитации паци-

ента. Результаты лапароскопических резекций по поводу ГЦР при отсутствии цирроза и на ранней стадии цирроза достаточно хорошо описаны в литературе. В настоящее время имеются данные о применении лапароскопических технологий при выполнении обширных вмешательств и у пациентов с “запущенным” циррозом. В нескольких сравнительных исследованиях показано, что непосредственные и отдаленные результаты лапароскопической и открытой резекции вполне сопоставимы. Тем не менее это направление хирургического лечения ГЦР подлежит дальнейшему изучению.

При невозможности радикального оперативного вмешательства в связи с тяжестью цирроза, выраженными сопутствующими заболеваниями или распространенностью опухолевого процесса используют различные локорегионарные методы лечения. Перечень этих технологий достаточно разнообразен: радиочастотная термоабляция, микроволновая абляция, чрескожная инъекция этанола в опухоль, криодеструкция, трансартериальная химиоэмболизация, селективная внутренняя лучевая терапия с использованием иттриевых микросфер (Y90). Основными задачами этих вмешательств являются предотвращение прогрессирования опухоли, регресс и уменьшение стадии опухоли, уменьшение риска рецидива. В свою очередь ответ на локорегионарное лечение может быть индикатором поведения опухоли и может определять отбор пациента для более радикального лечения (резекции или трансплантации печени). Технологии местного противоопухолевого воздействия могут быть применены практически на всех этапах лечения больных ГЦР. Выбор того или иного варианта зависит от распространенности опухолевого поражения, тяжести печеночной недостаточности и осложнений портальной гипертензии, соматического статуса пациента. Увеличивается эффективность локорегионарного лечения при комбинации методов, например радиочастотной абляции и трансартериальной эмболизации. Однако, несмотря на то что локорегионарные методы применяют в лечении опухолей печени достаточно давно, до сих пор не разработан оптимальный алгоритм их применения в лечении больных с ГЦР.

Актуальной и не менее интересной остается проблема лекарственной терапии ГЦР. Цитотоксическая терапия на основе доксорубина, препаратов платины, гемцитабина и фторпиримидинов иногда позволяет получить удовлетворительный результат, но в целом не увеличивает общую выживаемость. В настоящее время у онкологов есть новые эффективные лекарственные препараты — мультитаргетные агенты, в механизме действия которых учтены специфические особенности канцерогенеза в печени. Одним из

первых препаратов такого действия стал сорафениб, который остается единственным вариантом лекарственного лечения местнораспространенного и метастатического ГЦР, увеличивающим общую выживаемость пациентов. Однако важное значение имеет понимание места и начала лекарственного лечения ГЦР на разных этапах опухолевого процесса и в различных клинических ситуациях. Мало изучены возможности лекарственного воздействия при сорафениб-устойчивом типе опухоли и результаты применения новых множественных ингибиторов протеинкиназ (регорафениб, ленватиниб). Обсуждают эффективность лекарственного лечения с применением цитотоксической и молекулярно-направленной терапии и перспективы иммунотерапии.

Подводя итоги, можно заключить, что ГЦР представляет собой уникальную проблему для хирургов-гепатологов. Несмотря на улучшение диагностики, методов хирургического воздействия и периоперационного лечения, прогноз при ГЦР остается далеко не удовлетворительным. Растущая заболеваемость, генетическая гетерогенность, множество этиологических факторов и сопутствующие хронические заболевания печени делают диагностику и выбор вариантов лечения сложными. Не существует окончательного лечебного воздействия. Скорее, существует множество методов лечения с различными преимуществами и недостатками, что требует междисциплинарного подхода. Современные варианты лечения варьируют от резекции или трансплантации печени до локорегионарных методов деструкции опухоли и системной химио- и таргетной терапии. Вследствие значительной неоднородности популяции больных ГЦР, особенно на промежуточной стадии заболевания, необходимо улучшение системы их стратификации, чтобы выбрать лучший метод лечения. Продолжают изучать критерии отбора пациентов к трансплантации. Современные рентгенэндоваскулярные технологии, применяемые в качестве локорегионарной терапии, позволяют расширить возможности потенциально радикальных методов (резекция, трансплантация печени) и проводить специальное противоопухолевое лечение у большинства неоперабельных больных ГЦР. Необходимы исследования, оценивающие последовательное или комбинированное применение тех или иных лечебных технологий.

В настоящем разделе содержатся результаты диагностики и лечения ГЦР в различных центрах России. Они будут полезны хирургам-гепатологам в принятии лечебной стратегии в соответствии с научными данными, в усовершенствовании исследований и в конечном итоге улучшении помощи этой сложной категории больных.