

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой:

д.м.н., профессор Зуков Руслан Александрович

Кафедральный руководитель ординатора:

к.м.н., доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович

РЕФЕРАТ

Современные и своевременные подходы лечения гепатоцеллюлярного рака печени

Выполнил:

Клинический ординатор 1 года обучения

кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Ражабкулов Азизджон Акмалжоноович

Красноярск 2023

Введение

Распространенность факторов риска развития ГЦР в РФ свидетельствует о значительном потенциале роста заболеваемости. Отсутствие современных и своевременных подходов скрининга и лечения остается главной проблемой РФ и всего земного шара. В отсутствие утвержденных стандартов диагностики и лечения ГЦР выполняется в основном только хирургическое лечение ранних стадий. Быстрое и значимое уменьшение смертности возможно при широком внедрении в диагностику и лечение ГЦР мультидисциплинарного подхода на основе активного внутри и межклинического сотрудничества разных специалистов: хирургов, трансплантологов, интервенционных радиологов, химиотерапевтов, гепатологов, диагностов на всех стадиях развития опухолевого процесса.

Патофизиология

Поэтапный процесс (диспластический узел низкой степени тяжести → диспластический узел высокой степени тяжести → ранняя гепатоцеллюлярная карцинома → прогрессирующая гепатоцеллюлярная карцинома), сопровождающийся накоплением молекулярных изменений.

Молекулярные изменения включают: укорочение теломер, активацию TERT, инактивацию ингибитора контрольной точки клеточного цикла.

Мутация промотора TERT является важным фактором прогрессирования гепатоцеллюлярной карциномы.

Этиология

Цирроз печени

~ 80% случаев гепатоцеллюлярной карциномы возникают при циррозе печени. Пациенты с циррозом печени любой этиологии подвержены риску развития гепатоцеллюлярной карциномы

Инфекционный

Вирус гепатита В (HBV). Прямой онкогенный эффект путем интеграции ДНК HBV в геном хозяина, который впоследствии индуцирует нестабильность генома и мутагенез генов, связанных с раком, включая путь p53 и WNT/β-катенина; может вызывать гепатоцеллюлярную карциному без предшествующего цирроза.

Вакцинация против ВГВ снижает заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой

Вирус гепатита С (HCV). Не обладает прямым онкогенным эффектом; встречается почти исключительно у пациентов с ВГС с прогрессирующим циррозом. Основные белки HCV (NS5A и NS3) индуцируют окислительный стресс, который в конечном итоге приводит к активации путей NFκB и MAPK, что приводит к пролиферации клеток и изменению пути.

Противовирусная терапия прямого действия и терапия на основе интерферона снижает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Метаболический

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)

Повышенная распространенность из-за метаболического синдрома, ожирения и диабета 2 типа; резистентность к инсулину приводит к увеличению инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1), который в конечном итоге активирует пути PI3K и MAPK, что приводит к пролиферации клеток и ингибированию апоптоза.

Доступные варианты лечения ограничены

Другие: гемохроматоз, дефицит альфа-1 антитрипсина, гиперцитруллинемия, фруктоземия

Воздействие окружающей среды

Афлатоксины:

Микотоксины, продуцируемые *Aspergillus flavus* (афлатоксин B1) и *Aspergillus parasiticus*

Загрязняет зерно, кукурузу и арахис в тропических и субтропических регионах, особенно в Азии и Африке.

Афлатоксин B1 вступает в реакцию с ДНК с образованием мутагенных аддуктов, приводящих к мутации кодона 249 TP53.

Алкоголь: основной фактор риска в западных странах.

Другие: анаболические стероиды, Торотраст, оральные контрацептивы, табак

Развитие/врожденные

Мальформация Абернети: врожденный сосудистый порок развития, который заставляет спланхническую венозную кровь обходить печень и поступать непосредственно в системный кровоток; также известен как врожденный внепеченочный портосистемный шунт (CEPS).

Синдром Алажиля: аутосомно-доминантное расстройство, вызванное потерей функции в JAG1 (85%) или NOTCH2 (15%), приводящее к недостаточности желчных.

Атаксия телеангиэктазия: аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное дефектом гена ATM, приводящее к повышенному окислительному стрессу.

Дефицит белка для экспорта желчных солей: мутация в ABCB11 вызывает плохую экскрецию желчных солей, что приводит к хроническому воспалению и канцерогенезу.

Тирозинемия I типа: мутация в FAN (15q23-q25) приводит к дефициту фумарилацетоацетатгидролазы в пути деградации тирозина, что приводит к накоплению токсичных метаболитов, включая малеилацетоацетат и фумарилацетоацетат.

Прогрессирование доброкачественного образования

~ 5% гепатоцеллюлярных аденом подвергаются злокачественной трансформации

Клинические особенности

Признаки и симптомы: боль в животе, потеря веса, гепатомегалия и спленомегалия, желтуха, асцит

Диагноз

Визуализация: ультразвук, компьютерная томография с контрастным усилением / МРТ с диагностической биопсией тканей или без. Тканевое подтверждение не всегда необходимо для постановки диагноза (в отличие от большинства злокачественных новообразований)

Лаборатория

Лабораторные тесты: уровень α -фетопротеина повышен в 70-90% случаев и имеет чувствительность 60% и специфичность 90% при выявлении гепатоцеллюлярной карциномы; тесты с повышенной функцией печени (LFT).

Рентгенологическое описание

Узелок печени при циррозе. Если < 1 см: ультразвуковое наблюдение каждые 3-4 месяца

Если > 1 см: КТ/МРТ с контрастным усилением

Диагностические признаки гепатоцеллюлярной карциномы включают гиперчувствительность во время артериальной фазы и вымывание в венозной или отсроченной фазе (из-за изменения кровоснабжения во время злокачественной трансформации, поскольку доброкачественные гепатоциты получают кровоснабжение из воротной вены, тогда как злокачественные гепатоциты получают кровоснабжение из печеночной артерии).

Если диагностические признаки не выявлены, оцените рентгенологические признаки с помощью других методов визуализации и рассмотрите возможность биопсии печени для гистологической диагностики

Система отчетов и данных о визуализации печени (LI-RADS) содержит 5 диагностических категорий:

LR-1: определено доброкачественный

LR-2: вероятно, доброкачественный

LR-3: средняя вероятность злокачественности

LR-4: вероятно, гепатоцеллюлярная карцинома

LR-5: определено гепатоцеллюлярная карцинома

Прогностические факторы

Общая 5-летняя выживаемость составляет 24-70.

Общая 5-летняя выживаемость после трансплантации по поводу гепатоцеллюлярной карциномы = 64% .

5-летняя выживаемость без рецидивов после трансплантации по поводу гепатоцеллюлярной карциномы = 61% .

Прогноз зависит от стадии TNM.

Наличие лимфоваскулярной инвазии и плохо дифференцированная гистология связаны с худшим прогнозом при одиночной гепатоцеллюлярной карциноме > 2 см.

Наличие цирроза, фонового поражения печени, мультифокальности, гепатоцеллюлярной карциномы диаметром > 2 см и тромбоза воротной вены ассоциировано с худшим прогнозом.

Иммуногистохимическая экспрессия CK19, CD90, EpCAM и CD133 связана с неблагоприятным прогнозом .

Подтипы, ассоциированные с худшим прогнозом по сравнению с обычной гепатоцеллюлярной карциномой:

Цирротомиметический

Саркоматоидная карцинома: эпителиальный элемент ГЦК и мезенхимальный элемент веретенообразных клеток; веретенообразные клетки без специфического происхождения; положительные на цитокератины и виментин

Карциносаркома: эпителиальный элемент ГЦК и мезенхимальный элемент веретенообразных клеток; веретенообразные клетки определенной линии; положительные на виментин, отрицательные на цитокератины

Массивные макротрабекулы

Богатые нейтрофилами

Подтипы, ассоциированные с аналогичным или лучшим прогнозом по сравнению с обычной гепатоцеллюлярной карциномой:

Стеатогепатитный

Светлоклеточный

Хромофобный

Фиброламеллярный

Богатый лимфоцитами

Подтип с переменным/неизвестным прогнозом по сравнению с обычной гепатоцеллюлярной карциномой:

Лечение

Резекция печени

Единичные опухоли у пациентов с хорошо сохраненной функцией печени являются основным показанием к резекции при условии, что резекция R0 (иссечение, края которого свободны от опухолевых клеток) может быть выполнена без возникновения послеоперационной печеночной недостаточности из-за недостаточного резерва в остатке печени. ЛР требует детального предоперационного обследования с оценкой функции печени и будущего объема печеночных остатков. Сочетание обеих переменных определяет периоперационный риск печеночной недостаточности и связанных с ней осложнений. Пациенты с синдромом Чайлд-Пью А без выраженной портальной гипертензии считаются хорошими кандидатами на малую/большую LRs. Пациенты с синдромом Чайлд-Пью С не подходят для хирургического лечения. Недавний метаанализ демонстрирует, что наличие портальной гипертензии или статуса Чайлд-Пью В может не являться абсолютным противопоказанием и обеспечивать приемлемые результаты для этих когорт. Следовательно, тщательно отобранные пациенты с синдромом Чайлд-Пью В и/или портальной гипертензией могут быть кандидатами на малую хирургическую резекцию.

По сравнению с открытой ЛР, лапароскопическая ЛР приводит к снижению интраоперационной кровопотери, более быстрому послеоперационному восстановлению и не ухудшает онкологический исход. ЛР при циррозе предпочтительно проводить в виде лапароскопической резекции. В настоящее время нет убедительных доказательств, позволяющих рекомендовать хирургическую резекцию у пациентов с цирротическим ГЦК с прогрессирующей опухолевой нагрузкой и макрососудистой инвазией.

После ЛР рецидив опухоли может наблюдаться в 50-70% случаев в течение 5 лет после операции, что представляет собой либо внутripеченочные метастазы (часто в течение 2 лет после операции), либо новый ГЦК в оставшейся цирротической печени (чаще встречается после 2 лет). Несмотря на то, что подавляющее большинство рецидивов ГЦК происходит в печени в результате субклинических микрометастазов и сосудистой инвазии первичной опухоли, степень хирургической резекции [анатомическая резекция (AR) в сравнении с неанатомической клиновидной резекцией (NAR)] все еще является предметом продолжающихся дебатов. Теоретически, систематическое удаление сегмента печени с помощью AR считается более эффективным с точки зрения очистки опухоли и эрадикации микрометастазов. Это, однако, редко возможно у пациентов с циррозом печени, для которых тканесохраняющая NAR является процедурой выбора для снижения риска послеоперационной печеночной недостаточности. В то время как некоторые группы сообщают о превосходстве AR, в целом сообщается о противоречивых результатах, и четких рекомендаций дать нельзя из-за отсутствия доступных в настоящее время клинических данных высокого уровня.

Ортотопическая трансплантация печени

Трансплантация печени дает возможность вылечить как опухоль, так и основное заболевание печени. Критерии Милана (одно поражение < 5 см; альтернативно, до трех поражений, каждое < 3 см; отсутствие внепеченочных проявлений; отсутствие признаков макрососудистой инвазии) в настоящее время являются ориентиром при отборе пациентов с ГЦК для проведения ОЛТ. ОЛТ рекомендуется пациентам, соответствующим миланским критериям, для которых ожидается $< 10\%$ рецидивов и 70% 5-летней выживаемости [II, A] [60.]. Среди нескольких более либеральных предложений [до семи критериев, расширенные критерии Торонто, критерии Калифорнийского университета в Сан-Франциско (UCSF)] только критерии UCSF (одна опухоль $\leq 6,5$ см, не более трех узлов с наибольшим размером $\leq 4,5$ см и общим диаметром опухоли ≤ 8 см) были проспективно подтверждены и показали аналогичный результат и, как таковые, также могут быть рассмотрены для проведения ОЛТ у пациентов с ГЦК, не соответствующих миланским критериям. Использование краевых трансплантатов или трансплантация печени от живого донора могли бы облегчить лечение этих пациентов.

Однако низкая доступность аллотрансплантатов печени является основным ограничением для ОЛТ, и кандидаты на трансплантацию печени часто сталкиваются с длительным временем ожидания, что может быть связано с прогрессированием опухоли за пределы миланских критериев. Когда ожидается время ожидания (> 3 месяцев), пациентам может быть предложена резекция, локальная абляция или трансартериальная химиоэмболизация (TACE), чтобы свести к минимуму риск прогрессирования опухоли и обеспечить 'мост' для трансплантации.

Вспомогательная терапия

Адьювантная терапия не рекомендуется пациентам с ГЦК после ОЛТ, ЛР или местной абляции. Ингибиторы рапамицина-мишени для млекопитающих (mTOR) используются в качестве иммунодепрессантов для предотвращения отторжения трансплантата при трансплантации печени (сиролимус), но не смогли улучшить безрецидивную выживаемость в недавно опубликованном исследовании III фазы. Аналогичным образом, сорафениб не улучшал среднюю безрецидивную выживаемость пациентов с ГЦК после ЛР или локальной абляции.

Термическая абляция опухоли

Термическая абляция с помощью RFA или MWA может быть рекомендована в качестве лечения первой линии на очень ранней стадии заболевания. При очень ранней стадии заболевания (опухоли диаметром менее 2 см) РЧА продемонстрировала сходные результаты с ЛР и, таким образом, может быть рекомендована в качестве лечения первой линии, особенно в свете ее меньшей инвазивности и заболеваемости по сравнению с хирургическим вмешательством. У пациентов с ранней стадией ГЦК (до трех поражений ≤ 3 см) РЧА была принята в качестве альтернативного варианта первой линии независимо от функции печени после демонстрации преимуществ при выживании, аналогичных хирургическому вмешательству, в РКИ и мета-анализах. На сегодняшний день MWA не была должным образом протестирована по сравнению с RFA, и потенциальное преимущество при опухолях размером от 3 до 5 см или уменьшенное воздействие охлаждающего эффекта соседних крупных сосудов остается неизвестным. Оба метода

имеют ограничения при экзофитных опухолях, а также при опухолях, расположенных вблизи желчного пузыря, ворот печени или соседнего кишечника, которые могут быть преодолены путем проведения лапароскопической операции. Химическая абляция опухоли (например, путем инъекции этанола) не играет никакой роли, поскольку термическая абляция доказала лучший контроль заболевания и результаты. При очень небольших поражениях преимущество термической абляции минимально.

Высококонформная лучевая терапия с высокой мощностью дозы (стереотаксическая лучевая терапия тела; брахитерапия с высокой мощностью дозы).

Высококонформная лучевая терапия с высокой мощностью дозы (HDR) и стереотаксическая лучевая терапия тела (SBRT) могут рассматриваться в качестве альтернатив для удаления опухолей с высоким риском локального поражения после термической абляции из-за локализации. Методы высококонформного облучения с использованием гипофракционированных (SBRT) или однократных фракционных доз (Брахитерапия HDR) в последние годы эволюционировали в качестве альтернативы термической абляции. В отличие от классических схем фракционированного облучения, методы высококонформного HDR-облучения, такие как SBRT или HDR-брахитерапия под контролем компьютерной томографии, доказали эффективность с показателями контроля опухоли > 90% через 12 месяцев при диаметре опухоли ≤ 5 см (SBRT) или ≤ 12 см (HDR-брахитерапия) в одноцентровых исследованиях. Однако недавнее сравнительное исследование продемонстрировало лучшую выживаемость при применении РЧА, чем SBRT, при небольших опухолях ≤ 3 см. В отличие от термической абляции, высококонформная HDR-радиоабляция не ограничивается соседством с крупными сосудами, экзофитным ростом или центральным расположением. Как SBRT, так и HDR брахитерапия продемонстрировали отличные профили безопасности. Внешняя лучевая терапия (EBRT) может использоваться для контроля боли у пациентов с метастазами в кости. Любая рекомендация по абляции должна быть предложена местным мультидисциплинарным совещанием (MDM) на основе функции печени, размера опухоли, локализации опухоли и медицинской экспертизы, предоставляемой данным лечебным центром.

Трансартериальная терапия

Практически исключительная артериальная васкуляризация ГЦК привела к применению внутриартериальной инфузии только химиотерапевтических препаратов (доксорубицина, цисплатина, митомицина С или их комбинаций) в смеси с контрастным веществом липиодолом (этиодизированное масло), которое избирательно удерживается узлами ГЦК, эмболизирующим материалом (например, спиралями, кусочками желатиновой губки или поливиниловым спиртом- калиброванные частицы) или крошечные радиоактивные частицы, содержащие иттрий-90.

Абсолютными противопоказаниями к трансартериальной терапии являются декомпенсированный цирроз печени, обширная опухоль, снижение кровотока в воротной вене, почечная недостаточность или любые технические противопоказания к трансартериальной терапии. Важными относительными противопоказаниями являются окклюзия желчных протоков или некомпетентный сосочек, сниженный PS, нарушение

функции печени (класс В по Чайлд-Пью), варикозное расширение вен пищевода высокого риска, тромбоз воротной вены любого рода для TACE или с вовлечением основного ствола для селективной внутренней лучевой терапии (SIRT).

Трансартериальная химиэмболизация

В целом, эффективность TACE была изучена в семи рандомизированных исследованиях по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией (BSC). Только в двух исследованиях сообщалось о преимуществах выживаемости для группы лечения. Преимущество TACE в продлении ОС было продемонстрировано у отдельных бессимптомных пациентов с сохраненной функцией печени, относящихся к стадии BCLC А до ранней промежуточной стадии BCLC В, у которых была небольшая опухолевая нагрузка, но они не поддавались хирургическому вмешательству или местной абляции. Медиана ОС (mOS) составила 30-45 месяцев можно ожидать в этой популяции. Сообщалось о более короткой медиане выживаемости < 20 месяцев в реальных когортах, когда пациенты получали лечение без доказанной пользы, в том числе на стадии Чайлд-Пью В, с инвазией воротной вены, большой опухолевой нагрузкой или ухудшением функции печени при TACE. Несколько на основе ретроспективных когортных исследований были разработаны баллы для выявления пациентов, которым TACE приносит пользу. В настоящее время только прогностическая оценка артериальной эмболии гепатомы (HAP) была подтверждена в проспективном исследовании и во множестве крупных международных наборов данных. Оценка HAP способна определить четыре различные прогностические группы в отношении ОС и может быть использована в качестве фактора стратификации для испытаний TACE в будущем. Вне клинических испытаний использование терапевтических алгоритмов, основанных на прогностических оценках с неизвестными прогностическими значениями, в настоящее время не рекомендуется для отбора кандидатов в начальный и повторный TACE.

Закключение:

Наиболее часто цирроз приводит к Гепатоцеллюлярной карциноме.

~ 5% гепатоцеллюлярных аденом подвергаются злокачественной трансформации.

уровень α -фетопротейна повышен в 70-90% случаев и имеет чувствительность 60% и специфичность 90% при выявлении гепатоцеллюлярной карциномы.

Пациенты с синдромом Чайлд-Пью А без выраженной портальной гипертензии считаются хорошими кандидатами на малую/большую LRs. Пациенты с синдромом Чайлд-Пью С не подходят для хирургического лечения.

По сравнению с открытой ЛР, лапароскопическая ЛР приводит к снижению интраоперационной кровопотери, более быстрому послеоперационному восстановлению и не ухудшает онкологический исход.

Трансплантация печени дает возможность вылечить как опухоль, так и основное заболевание печени. Однако низкая доступность аллотрансплантатов печени является основным ограничением для OLT, и кандидаты на трансплантацию печени часто

сталкиваются с длительным временем ожидания, что может быть связано с прогрессированием опухоли за пределы критериев.

Адьювантная терапия не рекомендуется пациентам с ГЦК после ОЛТ, ЛР или местной абляции .

Термическая абляция с помощью RFA или MWA может быть рекомендована в качестве лечения первой линии на очень ранней стадии заболевания.

Высококонформная лучевая терапия с высокой мощностью дозы (HDR) и стереотаксическая лучевая терапия тела (SBRT) могут рассматриваться в качестве альтернатив для удаления опухолей с высоким риском локального поражения после термической абляции из-за локализации.

Оценка NAR способна определить четыре различные прогностические группы в отношении OS и может быть использована в качестве фактора стратификации для испытаний TACE в будущем

Список литературы

1. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М.. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году. Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2015, XVII(2): 7-22.
2. Хубутия М.Ш., Новрузбеков М.С., Олисов О.Д. Галанкина И.Е. Зимина Л.Н. Трансплантация печени при гепатоцеллюлярной карциноме. Современная онкология, 2015, 17(2): 8-13.
3. Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Слободяник А.В, Смородский А.В., Кашкин Д.П., Солдатов С.А. Пути улучшения результатов обширных резекций печени. Российский онкологический журнал, 2014: 4.
4. Llovet JM et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N. Engl. J. Med., 2008, 359(4): 378-390.
5. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н., Чепик О.Ф. Эпидемиология рака печени. Российский онкологический журнал, 2014, 4: 34-35.
6. Pawlowsky J-M, Al E. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. ILC 2014 London, 2014, 63: 199-236.
7. Долгушин Б.И, Виршке Э.Р., Кучинский Г.А., Рошин Е.М., Трофимов И.А. Рентгеноэндоваскулярное лечение неоперабельного гепатоцеллюлярного рака. Анналы хирургической гепатологии, 2010, 15(4): 18-23.
8. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A. Alcohol and Hepatocellular Carcinoma: The Effect of Lifetime Intake and Hepatitis Virus Infections in Men and Women. Am. J. Epidemiol., 2002, 155(4): 323-331.
9. Бисовская Ю.В., Бредер В.В., Секачева М.И., Слетина С.Ю., Сотникова О.П., Поддубская Е.В., и соавт. Сорафениб в лечении распространенного гепатоцеллюлярного рака. Фарма тека, 2012, S 1: 42-49.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Рецензия:

На реферат ординатора **1 года обучения** по специальности онкология

Тема реферата: Современные и своевременные подходы лечения гепатоцеллюлярного рака печени

ФИО: Ражабкулов Азизджон Акмалжонович

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный/Отрицательный
1. Структурированность	4
2. Наличие орфографических ошибок	4
3. Актуальность	5
4. Соответствие текста реферата его теме	5
5. Владение терминологией	4
6. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	4
7. Логичность доказательной базы	
8. Умение аргументировать основные положения и выводы	4
9. Использование известных научных источников	5
10. Умение сделать общий вывод	3
Итоговая оценка	4 (хорошо)

Комментарии рецензента:

Дата: 25.12.23

Подпись рецензента:  

Подпись ординатора: