



## ДИАГНОСТИКА РАКА ПЕЧЕНИ: БЕЗ ПРАВА НА ОШИБКУ

**Рак печени – заболевание достаточно редкое, но коварное. Длительное время болезнь протекает бессимптомно и выявляется зачастую случайно, иногда уже в терминальной стадии. С чем связаны сложности диагностики рака печени и как решить проблему его раннего выявления? Об этом мы беседуем с ведущим научным сотрудником отделения клинических биотехнологий Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, к.м.н. Валерием Владимировичем Бредером.**

**– Валерий Владимирович, что можно сказать об уровне заболеваемости гепатоцеллюлярным раком в настоящее время? Отличаются ли показатели заболеваемости в развитых странах и в России?**

– Официальная статистика говорит, что в РФ ежегодно выявляется примерно 7 тыс. случаев гепатоцеллюлярного (ГЦР, или печеночно-клеточный) рака, хотя если судить по частоте встречаемости, сопоставимой с американскими показателями, таких больных должно быть больше 10 тыс. Настораживает еще и тот факт, что число случаев умерших от рака печени (посмертный диагноз) больше, чем число выявленных прижизненно. По всей видимости, при жизни диагноз рака печени ставится далеко не всем больным, что связано как с несовершенством системы здравоохранения, так и с особенностями течения самого заболевания.

**– От чего зависит риск развития рака печени?**

– Принято считать, что гепатоцеллюлярный рак развивается на фоне заболевания печени, чаще всего вирусного гепатита В и/или С, цирроза печени. В любом случае основной этиологический фактор – это воспаление, особенно хроническое, многолетнее, на фоне которого происходит истощение механизмов защиты печени. И рано или поздно в печени появляются узлы – сначала диспластические, которые постепенно перерождаются в злокачественные. Тем не менее около 10–15% (или больше) случаев рака выявляется в паренхиме нормальной печени, без гепатита и без цирроза. Это не совсем типично для зарубежных стран, где подавляющее число случаев рака печени связано с циррозом и вирусными гепатитами. В России же такие случаи выявляются не так уж редко.

**– С чем это связано?**

– Я думаю, с проблемами диагностики. В западных странах система здравоохранения направлена на активное выявление ранних форм рака печени у больных циррозом и гепатитами, у нас же это только предстоит сделать. Боюсь, что значительное число случаев такого рака печени в России

не выявляется потому, что не налажена полноценная система скрининга печеночно-клеточного рака в группах риска.

**– Как сейчас выявляют таких пациентов?**

– Чаще всего случаи опухолевых поражений печени выявляет именно онкологическая служба, куда пациентов направляют на консультацию хирурги, терапевты. Сейчас широко распространена ультразвуковая диагностика, и любое изменение структуры печени может быть выявлено грамотным специалистом. После этого необходимо установить природу изменений в печени. Проблема диагностики гепатоцеллюлярного рака связана с тем, что печень очень долго не подает «сигналов неблагополучия». Печень не болит. Она начинает болеть только тогда, когда увеличивается в размерах, причем быстро: растягивается ее капсула, имеющая нервные окончания. До этого момента все изменения в печени могут отражаться только в анализах крови. Особенность узловых образований в печени – длительный латентный период. И это бич современной гепатологии. Ведь как можно обнаружить изменения в печени, если человек ни на что не жалуется? Только случайно.

У пациентов группы риска с циррозом или хроническим гепатитом любой этиологии есть очевидный патогенетический фактор – длительно существующее воспаление. Наличие цирроза увеличивает риск рака печени на 1–2% ежегодно. И наша задача – обнаружить опухоль как можно раньше. Что нужно для этого делать? Современные европейские и американские руководства рекомендуют проводить УЗИ раз в 3–6 мес. пациентам из группы риска. Если на УЗИ выявляется участок, который может трактоваться как зона дисплазии или злокачественного перерождения, требуется дополнительное объективное обследование, как правило, включающее КТ с контрастированием или МРТ. Нужно ли делать всем пациентам с циррозом печени МРТ или КТ? Пожалуй, нет. Во-первых, огромное значение для первичной диагностики имеет технология проведения динамического контрастного исследования и квалификация специалиста, который будет интерпретировать результаты. Это достаточно сложно, особенно в

случае хронического воспаления и тем более цирроза печени. Кроме того, исследования зарубежных коллег показали, что это экономически нецелесообразно.

Что касается серологических маркеров рака печени, то здесь есть некоторые проблемы. Наиболее часто для скрининга на выявление ГЦР используется альфа-фетопротеин, но тест имеет чувствительность всего около 60%. Результаты американского исследования с участием более 1 тыс. пациентов показали, что у больных первичным раком печени уровень альфа-фетопротеина был повышен менее чем в 20% случаев. То есть диагностическая ценность этого маркера достаточно низкая, и большинство современных клинических руководств не рекомендуют использовать его в скрининговых программах.

**– Возможно, появятся какие-то новые биомаркеры?**

– Таких маркеров достаточно много, но все они находятся в стадии изучения. Пока мы не можем говорить о том, что существует какой-то маркер, который в ближайшее время можно будет использовать в повседневной практике. Таким образом, на универсальные скрининг-тесты сейчас рассчитывать не приходится. Решающее значение для раннего выявления ГЦР имеют два фактора: осознание пациентом из группы риска того факта, что у него может развиваться рак, и настороженность доктора, который наблюдает больного, готовность предпринять правильные шаги, увеличивающие вероятность раннего выявления опухолевого процесса.

**– Вы говорите о гепатологах?**

– Конечно, это их задача. Онкологическая служба не может в этом их заменить. К сожалению, нам не хватает специализированных диагностических центров, куда гепатологи направляли бы пациентов для уточнения диагноза. К примеру, на УЗИ или томографии у пациента обнаружили образование в печени. Требуется биопсия, но зачастую хирурги просто не готовы ее проводить, их приходится убеждать в том, что это необходимо пациенту. Другая проблема. Среди выявляемых в печени объемных образований около 20% составляют доброкачественные опухоли: аденомы, гемангиомы и др. Я не знаю более «вредного» диагноза в патологии печени, чем гемангиома. Это сосудистая доброкачественная опухоль, и поставить этот безобидный диагноз достаточно просто, это не требует проведения пункции. Далее, как правило, доктор рекомендует динамическое наблюдение. Но гепатоцеллюлярный рак – как правило, опухоль с выраженной сосудистой сетью, т. е. похожа на гемангиому. А еще есть холангиокарциномы и метастазы других опухолей в печень. Рак (гепатоцеллюлярный) печени имеет, как правило, определенные рентгенологические признаки – т. н. атипичная васкуляризация, но чтобы их выявить, нужно проводить трудоемкое контрастное 4-фазное КТ-исследование либо контрастную МРТ, что дорого и не всегда доступно. И очень важна квалификация рентгенологов. Нередко проходит несколько лет, прежде чем больному поставят правильный диагноз, иногда уже на терминальной стадии болезни. Вот почему необходимы центры, которые специализировались

бы на проведении подобных исследований: подозрение на опухоль в печени всегда требует уточняющей диагностики. В Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина над этим работает слаженная команда специалистов – клиницистов – хороший пример.

**– Каково отношение онкологов к пункционной биопсии при раке печени? Высок ли риск осложнений при проведении процедуры и можно ли его оценить?**

– Пункционную биопсию необходимо проводить всегда, когда это клинически обосновано и технически возможно. Конечно, существует проблема сопутствующей патологии – цирроза печени, который очень часто осложняется портальной гипертензией и связанной с ней тромбоцитопенией. Если снижается количество тромбоцитов, возрастает вероятность достаточно серьезных осложнений самой процедуры. Хотя, на мой взгляд, проблема сильно преувеличена. В руках специалиста, имеющего опыт тонкоигольной или кор-биопсии, риск осложнений очень невысок, даже в случае цирроза и тромбоцитопении. Пункция проводится не вслепую, а, как правило, под контролем УЗИ или КТ.

Кроме того, существуют достаточно жесткие показания, какие узлы можно и нужно пунктировать, а какие – нет. Если в печени выявляется узел, планируется операция и будет обязательно проведено полноценное морфологическое исследование. Пунктировать такой узел не нужно. Другая ситуация: в цирротически измененной печени обнаружено объемное образование (одно или несколько) и есть рентгенологические признаки ГЦР. Если при этом определяется высокий уровень альфа-фетопротеина (выше 400 ед/л) – с большой вероятностью это рак печени, и делать пункцию такого узла не стоит. Зарубежные коллеги, например, утверждают, что диагноз первичного ГЦР часто может быть поставлен клинко-рентгенологически, и мы с ними согласны. Хотя у этого мнения есть противники, которые считают, что любое объемное образование в печени нужно верифицировать. Разумеется, выставляя диагноз ГЦР без пункционной биопсии, доктор берет на себя ответственность. Если же есть сомнения – нужно проводить биопсию. Предпочтительней толстоигольная (или кор-) биопсия, позволяющая получить кусочек опухоли – морфологический материал, на основе которого можно дать обоснованное заключение. Очевидно, что нужно пунктировать узловое образования, особенно небольших размеров, которые имеют нетипичную для ГЦР васкуляризацию. Это может быть и печеночно-клеточный рак с нетипичной васкуляризацией, и холангиокарцинома, и нейроэндокринная опухоль, и метастазы из невыявленной первично опухоли. В этих случаях пункция обязательна и основанием в отказе от нее может быть только абсолютное обоснованное противопоказание, выявленное врачом. Что касается разновидностей рака печени, то необходимо точно знать, ГЦР это или холангиокарцинома, поскольку лечат их по-разному. Прогнозы приблизительно одинаковые, но лекарственная терапия различается кардинально. Поэтому на сегодняшний день альтернатив этой процедуре, по всей видимости, нет.

Разумеется, есть ситуации, когда технически невозможно сделать пункцию, например, если узел располагается рядом с сосудом. Поэтому нельзя огульно говорить, что все узловые образования в печени нужно пунктировать. В целом подход к проведению биопсии заключается в следующем: если обнаружен узел в цирротически измененной печени и есть признаки типичной для ГЦР васкуляризации, биопсию делать не обязательно; если же цирроза нет (даже при наличии гепатита) и рентгенологическая картина неоднозначна – нужно сделать хотя бы тонкоигольную биопсию. Иногда, чтобы выяснить генез опухоли, биопсия выполняется неоднократно, вплоть до интраоперационной.

#### **– Существует ли золотой стандарт диагностики рака печени?**

– К сожалению, в случае рака печени нельзя сказать, что такой стандарт существует. Дело в том, что, как правило, мы имеем дело с уже большой печенью, с циррозом или гепатитом. Активность этих процессов у пациентов может быть разная, кроме того, больные отличаются по возрасту, сопутствующей патологии, другим факторам риска. Поэтому при постановке диагноза ГЦР важен мультидисциплинарный подход – взаимодействие гепатолога, онколога, рентгенолога и морфолога, пусть даже заочное. Даже при однозначном заключении морфолога – ГЦР – случаются ошибки. Мультидисциплинарный подход резко увеличивает шансы выявления злокачественного процесса, уменьшает вероятность диагностической ошибки и решает вопрос своевременного назначения адекватного лечения.

#### **– Какова стратегия лечения рака печени?**

– Цель лечения любого вида рака заключается в том, чтобы помочь пациенту. Если его можно вылечить – нужно сделать все возможное, чтобы вылечить. Если вылечить больного нельзя – постараться продлить его жизнь с максимально высоким качеством жизни. Когда и это уже невозможно – нужно уменьшить выраженность симптомов болезни. Вот философия онкологии. Радикальный метод лечения рака печени – операция – возможен далеко не всегда. Для пациентов с ранним раком печени на фоне цирроза идеальным вариантом считается трансплантация печени. К сожалению, в нашей стране возможности трансплантации печени пока очень ограничены. Есть всего несколько центров, которые принимают больных на такое лечение. Для сравнения: в Европе и США до 30% больных раком печени (это ранний рак!) проходят через трансплантацию, у нас же это единичные случаи. У больных без цирроза выполняется резекция печени. Только высококвалифицированные клиники, имеющие большой опыт оперативного лечения рака печени выполняют резекции печени и при циррозе. В тех случаях, когда оперативное вмешательство невозможно, обсуждаются варианты локальной деструкции – абляции опухолевого узла. Однако следует понимать, что удаление части печени на фоне ее хронического воспаления временно решает только локальную проблему. Вероятность того, что в ближайшие годы в такой печени образуются новые узлы, чрезвычайно высока. Если радикальное лечение невоз-

можно, нужно постараться максимально отсрочить опухолевую прогрессию, например с помощью эмболизации – введения в артерии, питающие опухоль печени, веществ, блокирующих кровотоки. Исследования, проведенные еще в 2000 г., показали, что сочетание эмболизации с использованием цитостатика – доксорубицина – эффективнее обычной эмболизации с точки зрения влияния на продолжительность жизни больных. Но хочу подчеркнуть, что эти вмешательства должны проводиться в специализированных центрах, поскольку результаты – и противоопухолевая эффективность, и непосредственные и отдаленные осложнения – во многом зависят от опыта команды. В Российском онкологическом научном центре сложилась и активно работает междисциплинарная группа специалистов по диагностике и лечению опухолевых заболеваний печени. Разработанные нами алгоритмы диагностики и ежедневная совместная работа по поиску и проведению оптимальной стратегии лечения в каждом конкретном случае реализуются в десятки своевременных радикальных операций, эффективных многократных сеансах химиоэмболизации, системной лекарственной терапии.

Системная лекарственная терапия оправдана, если она увеличивает продолжительность жизни больного или приводит к облегчению симптомов заболевания. До появления сорафениба системная химиотерапия печеночно-клеточного рака приводила к временному уменьшению опухоли или метастазов лишь у 10–20% пациентов. Однако проведение даже эффективной химиотерапии никак не сказывалось на продолжительности жизни. Первым препаратом, который в клинических плацебо-контролируемых исследованиях 3-й фазы увеличивал продолжительность жизни больных раком печени, оказался сорафениб (Нексавар). Позднее проводились клинические исследования, сравнивавшие сорафениб с другими лекарственными препаратами, но ни один из них не превзошел Нексавар и по эффективности, и по профилю токсичности. Поэтому сорафениб – первый и пока единственный препарат, который продлевает жизнь больных печеночно-клеточным раком. Сегодня он считается стандартом химиотерапии рака печени. Мы располагаем опытом лекарственного лечения более 200 пациентов ГЦР: молодые и пожилые больные, с циррозом/гепатитом и без неопухолевых болезней печени, с рецидивом болезни после операций (в т. ч. после трансплантации) и продолженным ростом после абляции и эмболизации. Да, опухоли печени в ответ на лечение уменьшаются в размерах не так часто, как нам бы хотелось. Да, пока не найдено маркеров эффективности сорафениба при ГЦР. Гораздо важнее стабильность достигнутой стабилизации: и если медиана времени до прогрессирования для всех получающих лечение Нексаваром около 5 мес., то в ряде случаев мы продолжаем эффективное лечение в течение 1,5–3 и более лет. Согласно результатам глобального исследования GIDEON (> 3 тыс. больных) в группе больных печеночно-клеточным раком при компенсированной функции печени (класс цирроза по Child-Pugh A) медиана ожидаемой продолжительности жизни составляет 13,6 мес.

Крайне важна адекватная оценка выраженности цирроза и его ведение вместе с противоопухолевой терапией. Рак

печени и цирроз – это, как правило, конкурирующие болезни, и для некоторых больных прогноз жизни определяется не раком, а именно циррозом. Опухоль может быть очень небольшой, а цирроз – выраженным, может развиваться портальная гипертензия, кровотечение с летальным исходом, и пациент погибнет совсем не от рака. С другой стороны, невнимание к течению цирроза или незнание способов профилактики и лечения осложнений – и больному на эффективной терапии сорафенибом может быть отказано в продолжении химиотерапии в связи с ухудшением объективного состояния из-за гипоальбуминемии или неправильно подобранной терапии диуретиками.

**– Прокомментируйте, пожалуйста, рекомендации ESMO и RUSSCO по лечению рака печени.**

– Следование известным и принятым на данный момент рекомендациям и стандартам является залогом профессионального отношения к ведению больных с первичным раком печени. Существует множество рекомендаций по лечению рака печени – европейские, американские, японские. Стандарты – это другое: принятые диагностические и лечебные мероприятия, безусловно, обеспечиваются системой здравоохранения (национальные стандарты) или клиники (стандарты клиники). Российские рекомендации RUSSCO – отечественного общества клинических онкологов – разработаны на основе рекомендаций наших зарубежных коллег, но с оглядкой на возможности национального здравоохранения. К сожалению, они ограничены. Лишь несколько клиник эпизодически выполняют трансплантацию при раке печени, мало хирургических центров системно занимаются лечением ГЦР. Недостаточно клиник интервенционной радиологии. В местных бюджетах просто нет денег на закупку Нексаваара: нет препарата – нет лечения. Мы пока только обсуждаем необходимость раннего скрининга рака печени, тогда как в западных странах это включено в стандарты и оплачивается страховыми компаниями. Общество заинтересовано в раннем выявлении раковых заболеваний, потому что на ранних стадиях болезнь лечить гораздо дешевле и эффективнее. В новых рекомендациях RUSSCO будут учтены результаты клинических исследований, которые сейчас проводятся. К сожалению, до сих пор остается открытым вопрос о второй линии лекарственного лечения первичного рака печени при прогрессировании на сорафенибе или его непереносимости. Это пока нерешенная проблема. Я считаю, что сегодня в случаях распространенного рака печени приоритет должен быть отдан клиническим исследованиям новых препаратов и методик.

**– Какие препараты предлагаются сегодня для второй линии терапии?**

– Их нет. И пока речь идет только о клинических исследованиях. В нескольких международных многоцентровых исследованиях участвует и наш центр. Это исследование 3-й фазы препарата регорафениб у больных ГЦР, ранее получавших сорафениб; сравнительное исследование 3-й фазы особой лекарственной формы доксорубина (против любого варианта лечения) после прогрессирования или при непереносимости сорафениба. Уже идет клиническое исследование 3-й фазы эффективности и безопасности ленватиниба (нового перспективного препарата) в сравнении с сорафенибом в первой линии лечения больных неоперабельным раком печени.

**– Высок ли процент прогрессирования рака печени после лечения?**

– Если после радикального хирургического лечения – трансплантации, резекции или абляции через 5 лет без признаков болезни остаются 30–70% больных, то после неадекватного прогрессируют практически все больные. Для больных, получающих химиотерапию, важна длительность эффекта/стабилизации. Иногда длительность лечения определяется переносимостью – побочными эффектами препарата Нексаваар, которые можно корректировать сопроводительной терапией. Переносимость терапии Нексавааром часто определяется выраженностью цирроза, который тоже необходимо лечить, иногда – индивидуальной непереносимостью. Как правило, за время лечения рака развиваются нарушения функции печени, больше связанные с циррозом. Но и в терминальной стадии заболевания нужна симптоматическая терапия.

**– В заключение нашей беседы ответьте на вопрос: что, на Ваш взгляд, нужно для того, чтобы улучшить состояние диагностики и лечения рака печени в России?**

– Я не сомневаюсь, что нас ждет всплеск заболеваемости рака печени: вирусные гепатиты, токсические повреждения печени, в т. ч. алкогольные и лекарственные, неалкогольный стеатогепатит являются факторами риска. Печеночно-клеточный рак встречается и в «здоровой» печени. В нашей практике нередки случаи ГЦР у молодых пациентов без какого-либо печеночного анамнеза. Поскольку рак печени, как правило, долгое время протекает бессимптомно, крайне важна активная позиция врачей общей практики, гастроэнтерологов, диагностов в отношении любых узловых образований в печени, особенно при хронических гепатитах и циррозе. Необходима онкологическая настороженность, нужны специалисты и современное диагностическое оборудование, соблюдение жестких стандартов выполнения диагностических процедур. Ведь если рак будет выявлен на ранней стадии, больного можно вылечить. А там, где бессильны хирурги, современная интервенционная радиология и химиотерапия могут подарить пациенту надежду и годы жизни.

С учетом того, что таких больных все же пока не очень много – по сравнению со случаями рака легкого, толстой кишки, желудка – нужно идти по пути организации региональных специализированных центров онкогепатологии. Мне представляется это наиболее правильным. Такие центры должны располагать всеми необходимыми возможностями уточняющей диагностики и лечения рака печени – начиная с трансплантации печени и заканчивая системной противоопухолевой терапией.

**Беседовала Людмила Головина**