Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «30» октября 2015 года
Протокол №14

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Гепатоцеллюлярная карцинома

2. Код протокола:

3. Код(ы) МКБ-10:
С22.0 Печеночно – клеточный рак

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
в/в	внутривенно
в/м	внутримышечно
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ЕД	единицы
ЖКТ	желудочно – кишечный тракт
ЗНО	злокачественное новообразование
ИФА	иммуноферментный анализ
КТ	компьютерная томография
ЛТ	лучевая терапия
МНО	международное нормализованное отношение
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
п/к	подкожно
ПТИ	протромбиновый индекс
ПЭТ	позитронно –эмиссионная томография
ССС	сердечно- сосудистая система
УЗДГ	ультразвуковое допплерография
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭхоКГ	эхокардиография
per os	перорально

TNM	Tumor Nodulus Metastasis - международная классификация стадий злокачественных новообразований

5. Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 год.

6. Категория пациентов: взрослые.

7**. Пользователи протокола:** онкологи, гепатологи, хирурги, терапевты, врачи общей практики.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций.
Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++или+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика.

8. Определение:

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – первичная злокачественная опухоль из гепатоцитов.

ГЦК является наиболее частой злокачественной опухолью печени и вносит значительный вклад в смертность от онкологических заболеваний в мире (пятое место). ГЦК развивается у пациентов с гепатитом и циррозом печени, ассоциированными с вирусами гепатитов B, C, D, неалкогольной жировой болезнью, аутоиммунными и холестатическими заболеваниями, гемохроматозом, болезнью Вильсона-Коновалова, альфа 1-антитрипсиновой недостаточностью.

9.Клиническая классификация:

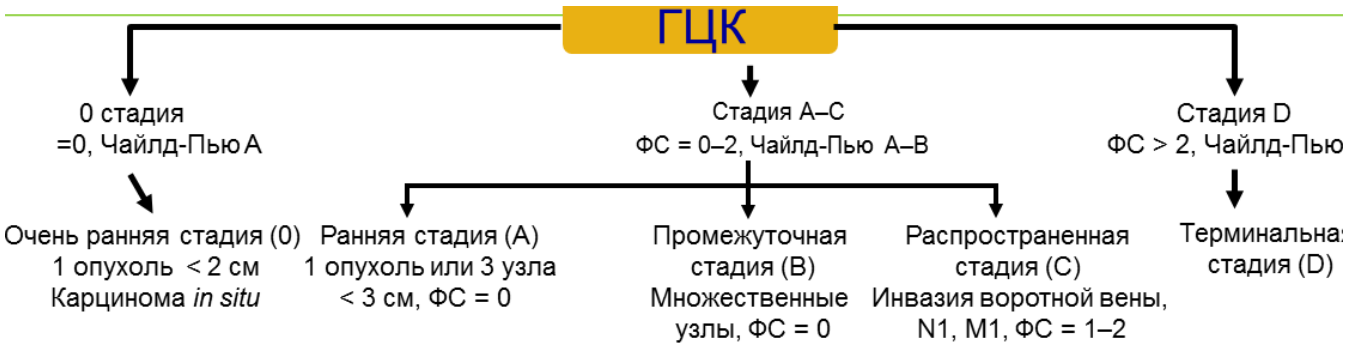
Клиническая классификация TNM(наиболее распространенные подходы, например: по этиологии, по стадии и т.д.). [11] (УД – А).

Гепатоцеллюлярная карцинома;
T – Первичная опухоль
TX Первичная опухоль не может быть оценена
T0 Отсутствие данных о первичной опухоли
T1 Солитарная опухоль без сосудистой инвазии
T2 Солитарная опухоль с сосудистой инвазией или множественные первичные очаги опухоли не более 5 см в наибольшем измерении
T3 Множественные первичные очаги опухоли, один из которых более 5 см или опухоль, прорастающая главную ветвь воротной или печёночной вены (вен)
T3a Множественные первичные очаги опухоли, один из которых более 5 см
T3b Опухоль, прорастающая в главную ветвь воротной или печёночной вены (вен)
T4 Опухоль (опухоли) с непосредственной инвазией в соседние органы (кроме жёлчного пузыря)
или в висцеральную брюшину
N — Региональные лимфатические узлы
NX Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0 Нет метастазов в региональных лимфатических узлах
N1 Есть метастазы в региональных лимфатических узлах
M — Отдаленные метастазы
M0 Нет отдаленных метастазов
M1 Есть отдаленные метастазы

Группировка по стадиям

СТАДИЯ 0	Tis	N0	M0
СТАДИЯ I	T1	N0	M0
СТАДИЯ II	T2	N0	M0
СТАДИЯ IIIA	T3	N0	M0
СТАДИЯ IIIB	T4	N0	M0
СТАДИЯ IIIC	Любая T	N1	M0
СТАДИЯ IV	Любая T	Любая N	M1

В настоящее время наиболее часто используется классификация рака печени Барселонской клиники, комбинирующая характеристики опухоли (распространенность, наличие метастазов и др.) с характеристикой функциональных возможностей пациента [1] (УД – А):



ФС- функциональный статус по шкале ECOG
ФС (функциональный статус) определяется по шкале ECOG следующим образом:

Функциональный статус	**Характеристика**
0	Пациент полностью активен, в том же объеме, что и до болезни
1	Больной неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или офисную работу)
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но нетрудоспособен. Более 50% времени бодрствования проводит активно - в вертикальном положении
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
4	Совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели

Для оценки функционального состояния используется шкала Child-Pugh, позволяющая оценить функциональный резерв и компенсацию заболевания печени, что особенно полезно у пациентов с циррозом, предопределяющим тяжесть состояния пациентов.

Критерий	Баллы		
	1	2	3
Энцефалопатия (степень)	Отсутствует	1–2	3–4
Асцит	Отсутствует	Слабый	Умеренный

Уровень альбумина (г/л)	> 35	28–35	< 28
Протромбиновое время, % от нормы	> 70	40–70	< 40
Уровень билирубина (мкмоль/л)	< 34	34-50	> 50

Класс А = 5–6 баллов; класс В = 7–9 баллов; класс С = 10–15 баллов.

10. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

Алгоритм скрининга гепатоцеллюлярного рака

- Вид скрининга: выборочный
- Тесты скрининга: определение АФП и проведение УЗИ печени.
- Интервал: 1 раз в 4-6 месяцев.
- Целевая группа: мужчины и женщины, находящиеся на диспансерном учете по поводу цирроза печени

- вирусной этиологии (вследствие хронических гепатитов B, C и D), за исключением лиц, находящихся на противовирусной терапии и не получивших оценку эффективности противовирусной терапии;

- невирусной этиологии (токсической, алкогольной и другой этиологии).

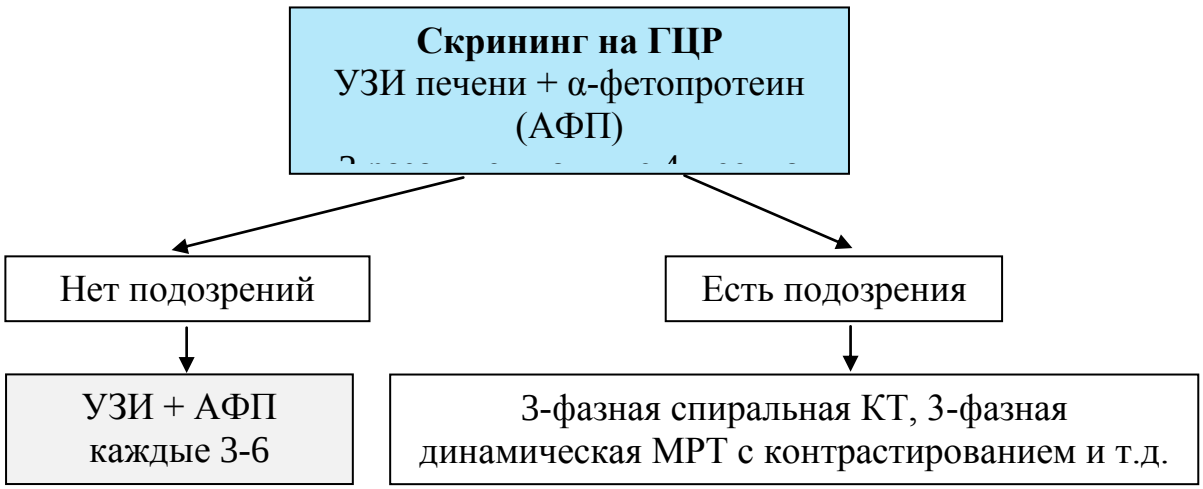
Скрининг ГЦР состоит из подготовительного этапа, проведения скрининга, заключительного этапа и включает:

определение уровня АФП крови методом ИФА 4 раза в год с периодичностью 1 раз в 3 месяца среди пациентов с циррозами печени вирусной этиологии и 2 раза в год с периодичностью 1 раз в 6 месяцев среди пациентов с циррозами печени невирусной этиологии;

УЗИ печени 4 раза в год с периодичностью 1 раз в 3 месяца среди пациентов с циррозами печени вирусной этиологии и 2 раза в год с периодичностью 1 раз в 6 месяцев среди пациентов с циррозами печени невирусной этиологии;

КТ/МРТ печени с болюсным контрастированием по показаниям.

На рисунке представлен алгоритм скрининга ГЦР в Казахстане.



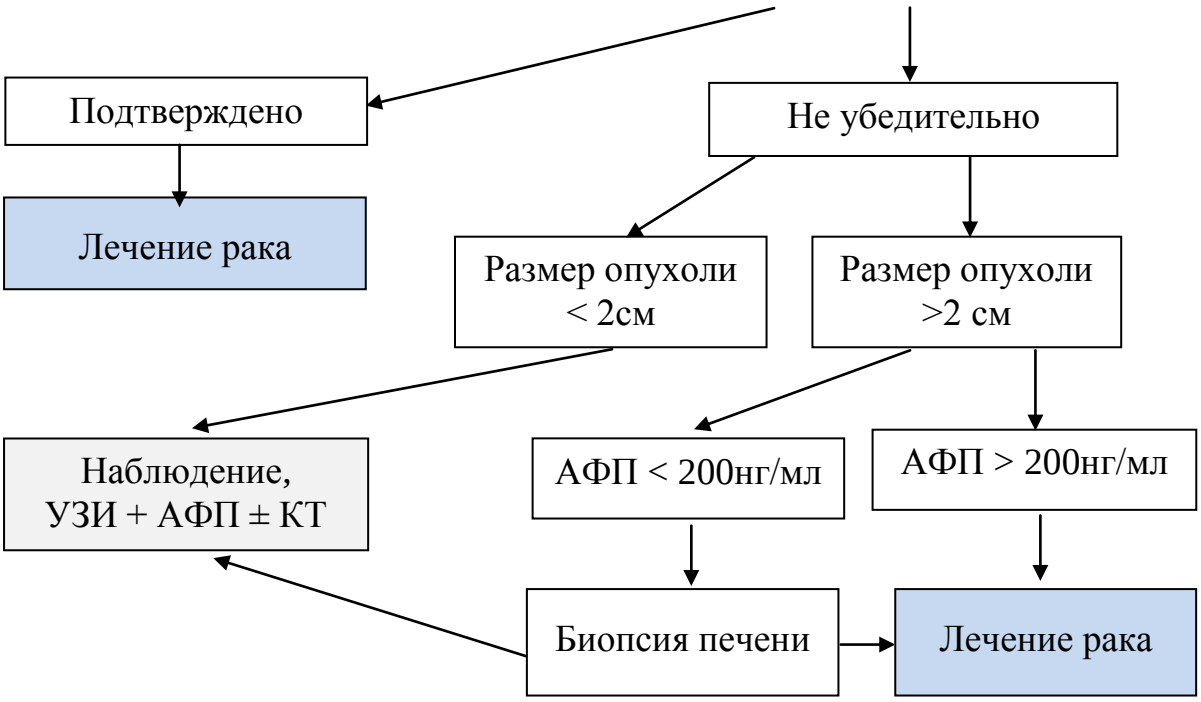


Рисунок. Алгоритм скрининга ГЦР в Казахстане.

Ключевым звеном в проведении скрининга ГЦР является гепатологический центра/кабинет, который оказывает содействие организациям ПМСП в формировании целевых групп, повышении информированности населения, проводит мониторинг проведения тестов скрининга, их интерпретацию, анализ результативности скрининга.

Этап проведения скрининга включает:

- забор крови из вены на АФП в пробирку-вакутейнер с активатором свертывания, с гелем для разделения сыворотки, без антикоагулянтов объемом не менее 5,0 мл. Забор крови осуществляется в гепатологическом центре (кабинете) либо в организациях ПМСП;
- получение сыворотки крови для проведения ИФА АФП в лаборатории ИФА;
- маркировку пробирок, внесение данных пациента в *Журнал регистрации образцов крови на АФП;*
- доставку образцов крови в лабораторию ИФА КДЦ, ОД согласно плана, утвержденного Управлением. При этом организация ПМСП предусматривает выделение санитарного автотранспорта для доставки материала.
- ИФА образцов сыворотки в лаборатории ИФА КДЦ, ОД с регистрацией полученных результатов в журнале регистрации образцов крови на АФП и направлением результатов исследования в гепатологический центр/кабинет и организацию ПМСП.

УЗИ печени проводится с регистрацией исследования в *Журнале регистрации УЗИ, выполненных по скринингу*, с указанием даты проведения исследования, фамилии, имени, отчества пациента, возраста, адреса проживания. Результаты УЗИ направляются в гепатологический центр/кабинет и организацию ПМСП.

Заключительный этап включает в себя дообследование, постановку на диспансерный учет лиц с выявленной патологией, завершение оформления учетно-отчетной статистической документации.

При этом врач гепатологического центра/кабинета при получении результатов:

- уровень АФП 200 нг/мл и выше направляет пациента на КТ/МРТ печени с болюсным контрастированием в отделение лучевой диагностики организаций здравоохранения, определенных Управлением;
- объемное образование печени при УЗИ направляет пациента на КТ/МРТ печени с болюсным контрастированием, тонкоигольную аспирационную биопсию под контролем КТ;
- уровень АФП ниже 200 нг/мл, диффузные изменения ткани печени при УЗИ рекомендует проведение последующего обследования в рамках скрининга через 3-6 месяцев.

При направлении на КТ/МРТ скрининг не является завершенным. Скрининг является завершенным при получении результатов углубленной диагностики на гепатоцеллюлярный рак;

КТ/МРТ печени с болюсным контрастированием, тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем КТ проводятся по направлению врача гепатологического центра (кабинета).

Результаты скрининга вносятся в *Журнал учета пациентов, подлежащих скринингу гепатоцеллюлярного рака, Паспорт участника Национальной скрининговой программы*, *Карту учета обследованных, больных вирусными гепатитами B, C, D, циррозом печени и прошедших скрининг на раннее выявление рака печени* (форма 30-1/у), утвержденную приказом МЗ РК № 907, и передаются в территориальный информационно-аналитический центр ежемесячно в срок до 1 числа месяца, следующего за отчетным периодом.

В случае назначения углубленной диагностики гепатоцеллюлярного рака, форма № 30-1/У на пациента, прошедшего скрининговое исследование, считается заполненной и должна быть передана для статистической обработки после получения результатов всех назначенных исследований из КДЦ, ОД.

Результаты обследования и рекомендации по дальнейшему наблюдению пациента направляются участковому врачу/врачу общей практики и врачу отделения профилактики и социально-психологической помощи организации ПМСП.

10.2 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

Скрининг ГЦК включает следующие обследования:

- Определение уровня альфа-фетопротеина (АФП). Подъем АФП до 200 нг/мл либо увеличение l3-фракции АФП до 15% и выше могут служить достаточным основанием для проведения КТ/МРТ с контрастированием даже при отрицательном УЗИ
- УЗИ органов брюшной полости
- В случае обнаружения очагового образования печени при УЗИ и/или повышения уровня АФП свыше 200 нг/мл:
- 3 (4)-фазная КТ с контрастным усилением и/или
- 3 (4)-фазная МРТ с контрастным усилением

Скрининг проводится среди пациентов в группах риска:

- Группа высокого риска: вирусные гепатиты, циррозы печени невирусной этиологии (каждые 6 месяцев);
- Группа очень высокого риска: циррозы печени вирусной этиологии (каждые 3 месяца).

Кроме того, обязательно обследование на амбулаторном уровне включает в себя следующее:

- Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов
- Функциональные пробы печени (АЛТ, АСТ, билирубин и фракции, альбумин, щелочная фосфатаза, ГГТП, холестерин, триглицериды, глюкоза, МНО)
- Маркеры ВГ (anti-HCV, HBsAg, anti-HBsAg, HBeAg, anti-HBeAg, anti-HBcAg total, anti-HBcAg IgM, anti-HDV total)
- Непрямая эластография печени (при отсутствии очевидных признаков цирроза печени)
- Общий анализ мочи
- Копрограмма
- ЭКГ
- Рентгенография (флюорография) органов грудной клетки

10.4 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

10.5 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования непроведенные на амбулаторном уровне):

- Соответствуют таковым при амбулаторном уровне.

10.6 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования непроведенные на амбулаторном уровне):

- ПЦР: HBV DNA при наличии HBsAg (качественный тест, при положительном результате - количественный);
- ПЦР: HCV RNA при наличии anti-HCV (качественный тест, при положительном результате - генотипирование);
- ПЦР: HDV RNA при наличии anti-HDV (качественный тест, при положительном результате - количественный)
- определение антител к ВИЧ в сыворотке крови ИФА-методом;
- коагулограмма (ПТИ, протромбиновое время, МНО, фибриноген, АЧТВ, тромбиновое время, этаноловый тест, тромботест);
- Общий анализ мочи;
- Электролиты крови (K, Na, Ca);
- Гликированный гемоглобин (HbA1c);
- CA19-9 и другие онкомаркеры (по показаниям);
- Церулоплазмин;
- Сывороточное железо;
- Ферритин;
- Копрограмма;
- Непрямая эластография печени (при отсутствии очевидных признаков цирроза печени);
- ЭКГ;
- Рентгенография (флюорография) органов грудной клетки в 2 проекциях;
- КТ- ангиография;
- УЗИ органов брюшной полости с контрастным усилением;
- КТ и/или МРТ органов грудной клетки и других сегментов (по показаниям);
- ПЭТ;
- ЭхоКГ.

10.7 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: не проводятся.

11. Диагностические критерии постановки диагноза:

11.1 Жалобы и анамнез:

Жалобы и симптомы обычно зависят от фонового заболевания печени (как правило, гепатита или цирроза печени), приведшего к ГЦК.

Эти заболевания включают:

- Вирусные гепатиты B, C, D;
- Алкогольная болезнь печени;
- Неалкогольная жировая болезнь печени;
- Первичный билиарный цирроз;
- Аутоиммунный гепатит;
- Первичный склерозирующий холангит;
- Первичный гемохроматоз;

- Дефицит альфа-1-антитрипсина;
- Болезнь Вильсона-Коновалова;
- Вторичный билиарный цирроз печени;
- Токсические поражения печени.

Пациенты с этими заболеваниями и – особенно – с обусловленным ими циррозом, находятся в группе риска по ГЦК.

Жалобы, связанные с фоновым заболеванием печени, включают:
- Слабость или утомляемость;
- Зуд;
- Увеличение живота;
- Кровотечения, мелену.

Жалобы, связанные с опухолью, включают:
- Потерю веса, лихорадку, вздутие живота, тошноту, потерю аппетита;
- Боль и дискомфорт в верхнем правом квадранте живота.

11.2 Физикальное обследование:

Специфические для ГЦК симптомы отсутствуют.

Обычно на физикальном обследовании выявляются признаки цирроза печени, включая признаки печеночной недостаточности и портальной гипертензии.

Могут наблюдаться:
- Гепатомегалия, спленомегалия;
- Желтуха;
- Асцит, периферические отеки;
- Порхающий тремор;
- Нарушение сознание;
- Потеря мышечной массы;
- Признаки кровотечения.

11.3 Лабораторные исследования:

- Альфафетопротеин (АФП) синтезируется здоровой печенью в следовых количествах (нормальный уровень до 20 нг/мл) и в большей концентрации - клетками ГЦК. Данный онкомаркер обладает относительной специфичностью и обнаруживается в повышенной концентрации у 50-70% пациентов с ГЦК. Кроме того, АФП может быть повышена при нормальной беременности, а также при холангиокарциноме, метастазах колоректального рака в печень;
- ОАК с подсчетом тромбоцитов. Могут быть выявлены анемия (в результате гиперспленизма, кровотечений из ВРВ), лейкопения, тромбоцитопения (в результате гиперспленизма и прямого миелодепрессивного влияния ВГС), ускорение СОЭ (при инфекционных осложнениях);
- Биохимический профиль включает определение показателей АЛТ, АСТ, ГГТП, альбумина, билирубина, щелочной фосфатазы, МНО или ПВ, а также рутинных (глюкозы, креатинина, холестерина) и некоторых специфических показателей, таких как, гамма-глобулины, IgG (скрининг аутоиммунного гепатита), сывороточное

железо и ферритин (скрининг гемохроматоза и вторичной перегрузки железом), церулоплазмин (скрининг болезни Вильсона-Коновалова). Активность АЛТ и АСТ, как правило, коррелирует с некровоспалительными изменениями в печени. Уровень билирубина может повышаться при внепеченочном и внутрипеченочном холестазе, а также свидетельствовать об ухудшении деятельности печени на поздней стадии заболевания, в особенности при снижении уровня альбумина, увеличении МНО или ПВ и повышении концентрации креатинина и мочевины (при развитии почечной дисфункции);

- В план клинического лабораторного обследования включаются также ОАМ, копрограмма;
- Серологические исследования (HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc total/IgM, anti-HCV, anti-HDV у носителей HBsAg) и вирусологические (ПЦР: HBV DNA, HCV RNA, HDV RNA) используются для установления этиологии фонового заболевания печени.

11.3 Инструментальные исследования:

ГЦК – гиперваскулярная опухоль, получающая кровоснабжение из бассейна печеночной артерии, а не воротной вены. Поэтому визуализация опухоли с последующей верификацией диагноза возможна при использовании 3 (4)-фазной КТ или МРТ с контрастным усилением.

Термин «4-фазная» отражает 4 этапа взаимодействия контрастного вещества с опухолью:

1) Отсутствие контрастирования
2) Артериальная фаза
3) Портальная фаза
4) Поздняя венозная фаза

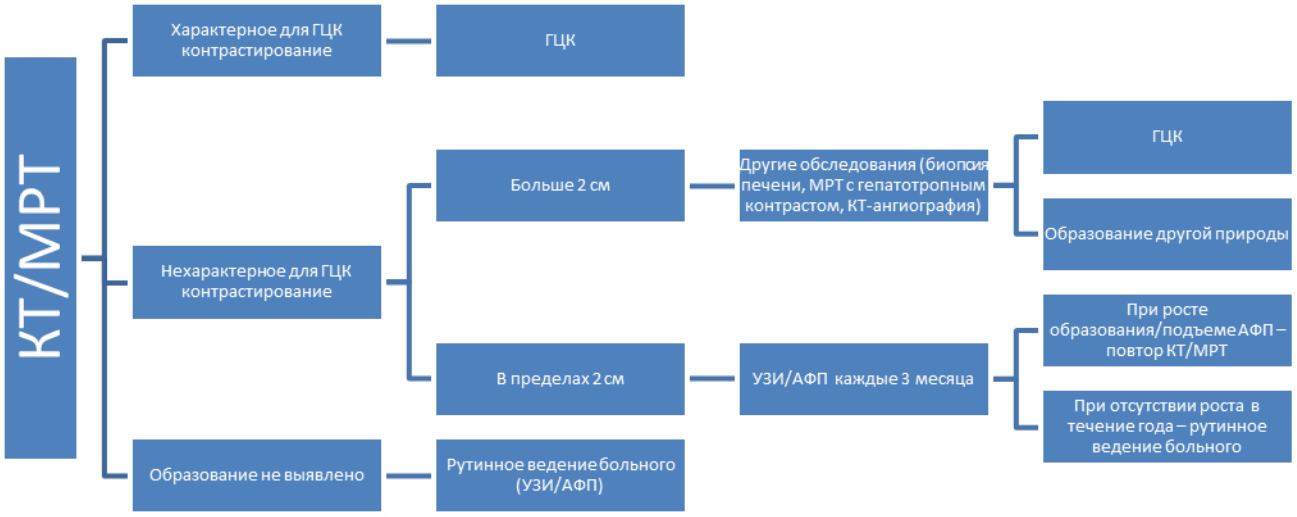
Типичная, или классическая для ГЦК картина выглядит как интенсивное контрастирование в артериальную фазу с последующим значительным либо полным вымыванием контрастного вещества в позднюю венозную фазу, что приводит к четкой визуализации опухоли на фоне печеночной ткани.

При классической картине контрастирования диагноз ГЦК может быть поставлен без биопсии и последующего гистологического исследования, особенно у пациентов с известным циррозом печени. В редких случаях возникновения ГЦК de novo (без хронического заболевания печени в анамнезе) диагноз обязательно должен подтверждаться гистологически.

Следует отметить, что и КТ, и МРТ без контрастирования малоинформативны и не должны использоваться в диагностике ГЦК и других опухолей печени.

Таким образом, диагностические критерии ГЦК следующие:

- Характерная картина динамики контрастирования на 4-х фазной КТ или МРТ, либо
- Гистологически подтвержденная ГЦК



ГЦК обычно метастазирует в легкие, лимфоузлы брюшной полости, брюшину и кости. Следовательно, на начальном этапе обследования после установления диагноза ГЦК необходимы рентген/КТ грудной клетки и сцинтиграфия в случае наличия у пациента костных болей. По меньшей мере 3-фазная КТ либо МРТ используется для оценки опухолевой нагрузки, обнаружения малигнизированных лимфоузлов и инвазии сосудов; оценки размеров и точной локализации ГЦК, а также решения вопроса о возможности радикальной терапии.

Увеличенные регионарные лимфоузлы не обязательно означают малигнизацию; они часто наблюдаются при вирусных гепатитах, первичном билиарном циррозе печени и других фоновых поражениях печени.

Биопсия печени

Диагноз ГЦК может быть выставлен и без морфологического подтверждения. Однако, в случае отсутствия классического артериального контрастирования на КТ либо МРТ, необходимо провести толсто- либо тонкоигольную биопсию печени. Оба метода имеют свои преимущества и недостатки. Толстоигольная биопсия более информативна и позволяет сохранить образец ткани в парафине для дальнейших иммунногистохимических и гистологических обследований, и, кроме того, имеет более высокую чувствительность (ложноотрицательные результаты встречаются реже). Тонкоигольная биопсия менее инвазивна и реже приводит к осложнениям, особенно при расположении патологического очага в глубине органа и вблизи крупных сосудов. Успех проведения процедуры сильно зависит от опыта и квалификации проводившего ее врача.

В любом случае, отрицательный результат биопсии не гарантирует отсутствия ГЦК, особенно при небольших размерах патологического очага. Пациенты с отрицательным либо неокончательным результатом должны находиться под

тщательным наблюдением с проведением повторных лабораторных и инструментальных обследований, включая повторную биопсию, особенно в случае роста очага.

11.5 Показания для консультации узких специалистов:

- Консультация гастроэнтеролога (для лечения фонового гепатита или цирроза печени, портальной гипертензии, а также других сопутствующих заболеваний органов ЖКТ);
- Консультация кардиолога (пациентам 50 лет и старше, также пациенты моложе 50 лет при наличии сопутствующей патологии ССС);
- Консультация невропатолога и/или нейрохирурга (при наличии метастазов в головной мозг, позвоночник или других заболеваниях центральной либо периферической нервной системы);
- Консультация нейрохирурга (при наличии метастазов в головной мозг, позвоночник);
- Консультация торакального хирурга (при наличии метастазов в легкие);
- Консультация эндокринолога (при наличии сопутствующей эндокринной патологии).

11.6 Дифференциальный диагноз:

Объекты дифференциальной диагностики	Фоновые заболевания / Факторы риска	УЗИ, УЗДГ	3 (4)-фазная КТ	3 (4)-фазная МРТ
ГЦК	Цирроз печени (чаще), хронический гепатит (реже)	Гипо- или гиперэхогенное образование, иногда с хало-ободком, чаще гиперваскулярное с повышенным объемом кровотока и расширением спектра при УЗДГ	Гиперваскулярное образование, часто гетерогенное, с неровным контуром, накоплением контраста в артериальной фазе и феноменом вымывания а венозной фазе	При низкодиффернцированной ГЦК: гипоинтенсивный сигнал на Т1- и гиперинтенсивный - на Т2-взвешенных изображениях; при выскодифференцированной ГЦК: гиперинтенсивный сигнал на Т1- и изоинтенсивный - на Т2-взвешенных изображениях. Гиперваскулярное образование, часто гетерогенное, с неровным контуром, накоплением контраста в артериальной фазе и феноменом вымывания а венозной фазе
Диспластический узел	Цирроз печени	Чаще гипоэхогенное образование,	Фазный характер накопления и	Гиперинтенсивное образование на Т1-и изо- или

		диаметром в пределах 1 см	вымывания контраста, характерный для ГЦК, не прослеживается	гипоинтенсивное образование на Т2-взвешенном изображении. Фазный характер накопления и вымывания контраста, характерный для ГЦК, не прослеживается
Холангиокарцинома	Первичный склерозирующий холангит	Расширение желчных протоков (при вовлечении крупных желчных протоков)	Низкоплотное образование с отсроченным накоплением контраста	Гипоинтенсивное образование на Т1- и гиперинтенсивное - на Т2-взвешенных изображениях с накоплением контраста в позднюю венозную фазу. МР-холангиография может помочь в диагностике
Отдаленный метастаз	Злокачественные образования внепеченочной локализации	Гипо- или гиперэхогенное образование со сниженным индексом и объемом кровотока при УЗДГ, иногда наличие кистозного компонента	Гипер- или гиповаскулярные, или кистозные образования; накопление контраста по контуру образования (корона-эффект) (SS 49%-74%)	Образование низкой интенсивности на Т1- и высокой интенсивности – на Т2-взвешенных изображениях; накопление контраста по контуру образования
Гемангиома	Отсутствуют	Гиперэхогенное образование (на фоне стеатоза может выглядеть гипоэхогенным), с четким контуром (при больших размерах – гетерогенное), повышенной звукопроводимостью, вариабельным кровотоком, отсутствием спектрального расширения	Образование, накапливающее контраст в артериальную фазу от периферии к центру, с сохранением контраста в последующие фазы	Гиперинтенсивное образование на Т2 и гипоинтенсивное – на Т1-взвешенных изображениях, с периферическим / центрипетальным контрастированием в артериальной фазе и последующей задержкой контраста
Очаговая нодулярная	Отсутствуют (врожденная	Гомогенное изо-, гипо- или	Образование с гомогенным	Гипо- или изоинтенсивное

гиперплазия	аномалия)	гиперэхогенное образование с цетральной гиперэхогенной зоной, с усиленным кровотоком и расширением спектра при УЗДГ	контрастирование в артериальную фазу и центральным рубцом низкой плотности, накапливающим контраст в равновесную фазу	образование на Т1-взвешенных изображениях, накапливющее контраст в артериальную фазу, с центральным рубцом, гиперинтенсивным на Т2-взвешенных изображениях, накапливающим контраст в венозную фазу
Аденома	Женский пол, репродуктивный возраст, прием гормональных контрацептивов	Гетерогенное образование с анэхогенным центром, иногда гиперэхогенное (в случае кровоизлияния), с различными характеристиками кровотока при УЗДГ	Чаще гомогенное, реже гетерогенное образование с отсроченным периферическим накоплением контраста	Наличие капсулы, гиперинтенсивность на Т1-взвешенных изображениях

12. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации*:**
Показания для плановой госпитализации: подозрение или верифицированная гепатоцеллюлярная карцинома
Показания для экстренной госпитализации: не проводится.

13. Цели лечения:

- Ликвидация опухолевого очага;
- Достижение полной или частичной регрессии, стабилизации опухолевого процесса.

14. **Тактика лечения**:
Лечение должно быть направлено на:

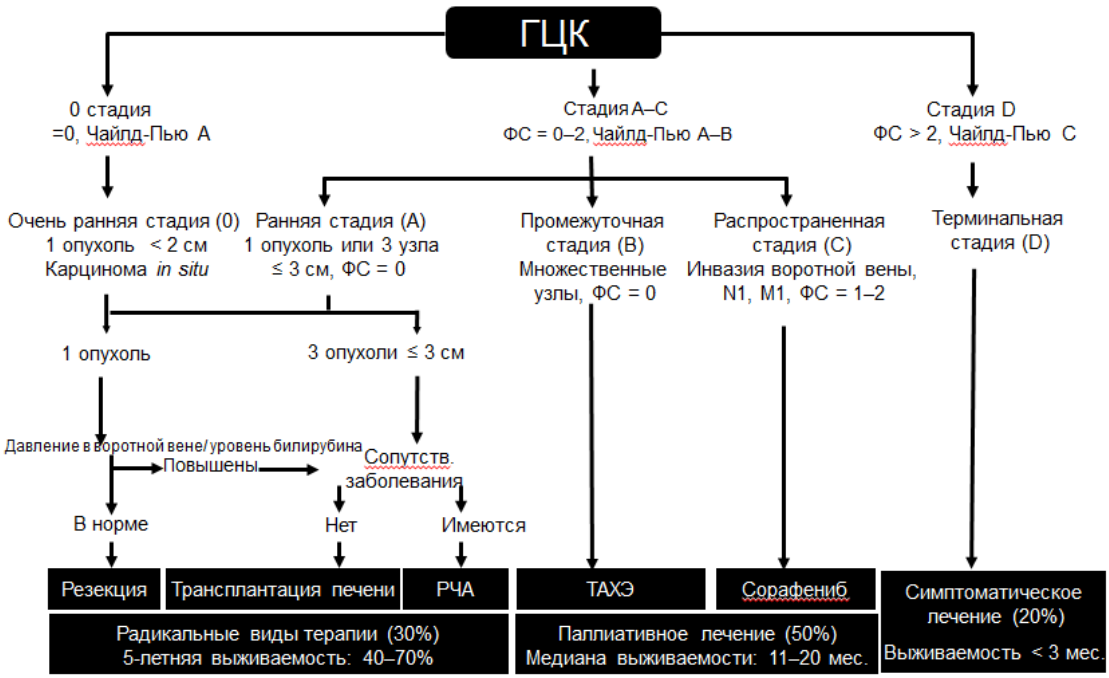
- Лечение собственно ГЦК;
- Лечение фонового заболевания печени.

Широко используется алгоритм лечения EASL; вид терапии выбирается в зависимости от стадии ГЦК по BCLC.
В зависимости от стадии, терапия может быть:

- Радикальная (резекция печени, трансплантация печени, радиочастотная абляция). Применяется на ранних стадиях (0-А). Направлена на полное излечение пациента. Пятилетняя выживаемость достигает 70%.

- Паллиативная (трансартериальная химиоэмболизация, медикаментозная терапия сорафенибом). Применяется в промежуточной и распространенных стадиях (B, C). Цель – увеличить срок жизни пациентов.
- Симптоматическая. Применяется в терминальной стадии (D).

Алгоритм лечения в зависимости от стадии по BCLC (EASL, 2012):



Критерии эффективности лечения:

- Полный ответ - полное отсутствие захвата контрастного вещества в артериальную фазу во всех целевых патологических очагах.
- Частичный ответ - снижение суммарного диаметра жизнеспособных (т.е. захватывающих контраст в артериальную фазу) целевых патологических очагов по меньшей мере на 30% по сравнению с исходным суммарным диаметром).

- Стабильное заболевание – любой вариант, неподходящий под частичный ответ и прогрессирование заболевания;
- Прогрессирование заболевания – увеличение по суммарного диаметра жизнеспособных целевых очагов по меньшей мере на 20% по сравнению с исходным.

14.1 Немедикаментозное лечение:

- Охранительный режим;
- Минимизация воздействия повреждающих печень факторов (алкоголь, курение, воздействие гепатотоксичных лекарств и других веществ и т.д.).

14.2 Медикаментозное лечение:

ГЦК – одна из самых устойчивых к химиотерапии злокачественных опухолей. До относительно недавнего времени подтвержденных исследованиями вариантов системного лечения не существовало.

Единственным агентом с подтвержденной в рандомизированных клинических исследованиях эффективностью является сорафениб. Также проходят клинические исследования 2 и 3 фазы по изучению эффективности и безопасности других системных агентов.
Лечение вирусных гепатитов и других фоновых заболеваний печени, приведших к ГЦК, проводится согласно соответствующим протоколам.

Сорафениб – пероральный мультикиназный ингибитор – на настоящий момент единственный системный агент с доказанным положительным эффектом на общую выживаемость у больных на поздних стадиях ГЦК. В рандомизированном контролируемом исследовании было показано удлинение общей выживаемости больных в группе сорафениба по сравнению с плацебо (10,7 мес против 7,9 мес, p=0,0006) и снижение риска смерти на 31%.

Сорафениб рекомендуется в качестве стандартной системной терапии у пациентов с нерезектабельной и/или метастатической опухолью (С по BCLC) и сохранной функцией печени (класс А по Child-Pugh), а также у пациентов с прогрессией на фоне применения локорегиональной терапии (РЧА, ТАХЭ), в соответствии с концепцией миграции лечения [14,15,20,21] (УД –А).

Сорафениб назначается в дозе 800 мг/сут (2 таб по 200мг 2 раза в день).
Вероятность применения сорафениба 50-60%.

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи: не проводится.

14.3. Хирургическое вмешательство
14.3.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях: не проводится.

14.3.2 хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:
Резекция
Резекция – метод выбора для пациентов с одиночными опухолями и хорошо сохранившейся функцией печени (компенсированный цирроз, класс А по Child-Pugh), нормальным уровнем билирубина и либо градиентом давления в воротной вене не более 10 мм рт ст, либо числом тромбоцитов не менее $100^* 10^9$/л.
Ретроспективные исследования демонстрируют 5-летнюю выживаемость после резекции у пациентов на ранней стадии ГЦК с сохранной функцией печени на уровне 50-70%. Тем не менее, рецидив ГЦК возникает нередко.
Четкие критерии зависимости целесообразности резекции печени от размера опухоли отсутствуют; следует, однако, помнить, что вероятность сосудистой инвазии растет вместе с размером опухоли. В одном исследовании была продемонстрирована 30% вероятность сосудистой инвазии при диаметре опухоли в 10см и больше. Согласно проведенному в Японии общенациональному регистру, пятилетняя пострезекционная

выживаемость прямо зависела от размера опухоли и составила для опухолей менее 2см – 66%, 2-5см – 52% и всего 37% для опухолей более 5 см.
Отмечена пятилетняя выживаемость более 50% после резекции у пациентов, удовлетворяющих Миланским критериям (не более 3 очагов размером не более 3см), но не подходящих для трансплантации печени. Однако целесообразность резекции печени при сосудистой инвазии и/или при мультифокальном поражении остается на сегодняшний день не изученной до конца.
Предпочтительной является анатомическая резекция печени с выполнением приема Прингла для минимизации кровопотери.

Трансплантация печени

Трансплантация печени позволяет удалить как выявленные, так и не выявленные очаги ГЦК, а также лечит нижележащее заболевание печени. Согласно Миланским критериям (Mazzaferro et al., 1996), для успешной трансплантации печени у пациента должна быть одна опухоль диаметром не больше 5 см, либо до 3 опухолей включительно диаметром не больше 3 см каждая. В группе пациентов, удовлетворяющих этим критериям, четырехлетняя общая выживаемость и безрецидивная выживаемость составили 85% и 92% соответственно. Эти результаты были подтверждены дальнейшими исследованиями.
Следовательно, трансплантация печени - метод выбора для пациентов на ранней стадии ГЦК и выраженным либо тяжелым циррозом печени (классы B и C по Child-Pugh). Ретроспективные исследования показали сходную с резекцией печени выживаемость. Проспективных рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность резекции и трансплантации печени, на сегодняшний день не проводилось. Учитывая выраженную рестриктивность Миланских критериев, были предложены и другие системы. Например, согласно критериям UCSF (Yao et al, 2001), пациенты, подлежащие трансплантации печени, должны иметь одиночную опухоль не более 6,5 см в диаметре либо не более 3 опухолей, диаметр каждой из которых не превышает 4,5 см и общим диаметром не более 8 см. Исследования, оценивающие результаты трансплантации печени у пациентов, не соответствующих Миланским критериям, но удовлетворяющих критерии UCSF, сильно разнятся в оценке пятилетней выживаемости: от 38% до 93%. В пользу расширенных критериев говорит то, что многие пациенты, потенциально излечиваемые при помощи трансплантации, имеют ГЦК, выходящую за рамки Миланских критериев. С другой стороны, риск сосудистой инвазии и рецидива заболевания растет с размером опухоли, при этом наблюдается нехватка донорских органов, в том числе печени.

14.4. Другие виды лечения:

14.4.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне:

не проводятся.

14.4.2 Другие виды, оказываемые на стационарном уровне:

Абляция

Некроз опухоли может быть вызван химической абляцией (чрескожная инъекция этанола, ЧИЭ), термоабляцией (радиочастотная абляция, РЧА) либо криоабляцией. Абляционная процедура может быть выполнена чрескожно, лапароскопически либо

ткрытым доступом. На сегодняшний день в терапии ГЦК наиболее часто применяются РЧА и ЧИЭ.
Безопасность и эффективность ЧИЭ и РЧА в лечении пациентов с компенсированным циррозом (класс А по Child-Pugh) и ГЦК, удовлетворяющей Миланским критериям, были рассмотрены в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Оба метода продемонстрировали низкую частоту осложнений. РЧА показало большую, нежели ЧИЭ, эффективность как в достижении полного ответа (65,7% против 36,2% , p=0.0005), так и в снижении количества рецидивов (в течение 3 лет локальные рецидивы опухоли наблюдались у 14% пациентов, леченных РЧА и 34%, получивших ЧИЭ, p=0,012). Показано также, что РЧА требует меньшего количества процедур по сравнению с ЧИЭ. Однако данные по преимуществам РЧА в увеличении общей выживаемости достаточно ограничены. Это преимущество было продемонстрировано в 3 рандомизированных исследованиях в Азии, тогда как 3 рандомизированных исследования в Европе не показали значимого увеличения ОВ у пациентов с РЧА по сравнению с ЧИЭ. В недавнем рандомизированном исследовании, проведенном в Италии на 143 пациентах с ГЦК, пятилетняя выживаемость составила 68% и 70% для ЧИЭ и РЧА соответственно. Тем не менее, независимый мета-анализ рандомизированных клинических исследований подтвердил преимущество РЧА перед ЧИЭ в общей выживаемости и частоте ответа опухоли у пациентов на ранней стадии ГЦК и особенно для опухолей крупнее 2 см.

ТАХЭ (Трансартериальная химиоэмболизация)
Процедура состоит из введения через катетер смеси химиотерапевтического и эмболизирующего агентов в печеночную артерию. Цель ТАХЭ – доставить высокую дозу химиотерапевтического агента непосредственно в опухоль, увеличить время контакта между клетками опухоли и агентом, при этом минимизировав системное воздействие химиотерапевтического агента.
В исследованиях показано значительное преимущество ТАХЭ над симптоматической терапией у пациентов с нерезектабельной ГЦК. Так, в одном из исследований выживаемость в группе ТАХЭ составила: 1 год – 57%, 2 года – 31%, 3 года – 26%; в контрольной группе: 1 год – 32%, 2 года – 11%, 3 года -3% (p=0,002). Хотя смерть от печеночной недостаточности была несколько выше в группе ТАХЭ, функция печени статистически значимо в группах не отличалась.
Частые осложнения ТАХЭ включают постэмболизационный синдром (лихорадка, боли в животе, рвота), эмболизацию нецелевых ветвей печеночной артерии, печеночную недостаточность и холецистит. Реже встречаются тромбоз воротной вены, костномозговая недостаточность и панкреатит. Частота репортируемых серьезных нежелательных явлений варьирует от исследования к исследованию, однако частота связанных с лечением летальных исходов обычно меньше 5%.
Оценка эффективности и безопасности ТАХЭ осложнена различными использующимися агентами, как эмболизирующими частицами, так и химиотерапевтическими средствами (доксорубицин, цисплатин), а также различным количеством процедур у разных пациентов. Эти различия не оценивались в клинических рандомизированных исследованиях.

Другие виды локорегионального лечения

Применение лучевой терапии в лечении ГЦК осложнено низкой переносимостью лучевой нагрузки, наблюдающейся у печени, пораженной циррозом, и соответствующе часто возникающей вызванной облучением болезнью печени (радиационным гепатитом). Несколько неконтролируемых исследований продемонстрировали преимущества 3Д-конформной лучевой терапии ГЦК у больных с нерезектабельной опухолью, однако на текущий момент веские доказательства, позволяющие рекомендовать лучевую терапию в качестве значимого метода лечения ГЦК вне контекста клинических исследований, отсутствуют.

14.4.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи: не проводятся.

14.5. Индикаторы эффективности лечения:

- Ответ опухоли - регрессия опухоли после проведенного лечения;
- Безрецидивная выживаемость (трех- и пятилетняя);
- Удовлетворительное качество жизни.

14.6. Дальнейшее ведение:

Диспансерное наблюдение за излеченными больными:
в течение первого года после завершения лечения – 1 раз каждые 3 месяца;
в течение второго года после завершения лечения – 1 раз каждые 6 месяцев;
с третьего года после завершения лечения – 1 раз в год в течение 3 лет.
Методы обследования:

- КТ/МРТ с контрастированием каждые 3-6 месяцев в течение 2 лет, затем каждые 6-12 месяцев
- АФП каждые 3-6 месяцев в течение 2 лет, затем каждые 6-12 месяцев

15. Профилактические мероприятия:

Первичная профилактика:

- Раннее выявление (скрининг) и лечение вирусных гепатитов/циррозов и других фоновых заболеваний печени
- Своевременное лечение нарушений углеводного обмена
- Ведение здорового образа жизни, снижение веса при его избытке и ожирении
- Отказ от табакокурения и избыточного потребления алкоголя
- Уменьшение воздействия канцерогенных химических и физических факторов (производство, природная среда)

Вторичная профилактика:

- Скрининг ГЦК у пациентов с циррозом печени и хроническим гепатитом;

Третичная профилактика:

- Регулярное динамическое наблюдение с использованием КТ и/или МРТ с контрастным усилением

- Меры по предотвращению рецидива ГЦК, в том числе системная (таргетная) и противовирусная терапия.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указание квалификационных данных:

1. Кузикеев Марат Анатольевич – доктор медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», руководитель центра абдоминальной онкологии;
2. Нерсесов Александр Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии, руководитель отдела гастроэнтерологии и гепатологии РГП на ПХВ «Научно – исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», Председатель Казахской Ассоциации по изучению печени, член Европейской, Американской, Азиатско – Тихоокеанской Ассоциации по изучению печени, Японского общества гепатологов;
3. Туманова Асель Кадырбековна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», заведующая отделением дневного стационара химиотерапия –1;
4. Ким Виктор Борисович – доктор медицинский наук, РГП на ПХВ Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», руководитель центра нейроонкологии;
5. Табаров Адлет Берикболович – клинический фармаколог, РГП на ПХВ "Больница медицинского центра Управление делами Президента Республики Казахстан", начальник отдела инновационного менеджмента.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

18. Рецензенты: Балтабеков Нурлан Турсунович – доктор медицинских наук, профессор кафедры интернатуры и резидентуры онкологии РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова».

19. Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancers, Version 2.2014
2. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma, Journal of Hepatology 2012 vol. 56 908–943.
3. JSH Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma, Hepatology Research 2010; 40 (Suppl. 1): 4–5
4. 1. Llovet JM, et al. N Engl J Med. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma, 2008;359:378-90
5. Pressiani T., Rimassa L., Boni C., Labianca R., Fagiuoli S., Ardizzoni S., et al. (2011) Phase II randomized trial on dose-escalated sorafenib (S) versus best supportive care

(BSC) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) with disease progression on prior S treatment. J Clin Oncol 29(15 Suppl.): 4115
6. Woo HY, Heo J, Yoon KT, Kim GH, Kang DH, Song GA, Cho M Clinical course of sorafenib treatment in patients with hepatocellular carcinoma Scand J Gastroenterol. 2012 Jul; 47(7):809-19.
7. Pawlik TM1, Poon RT, Abdalla EK et al. Arch Surg. 2005 May;140(5):450-7
8. Ikai I, Arii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection inpatients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. Cancer 2004;101:796–802
9. Shizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neithermultiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2008; 134:1908–1916
10. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma, Semin Liver Dis. 2010 Feb;30(1):52-60.
11. American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. Edge S.B., Byrd D.R., Carducci M.A. et al., eds. New York: Springer; 2009;
12. Wang CH, Wey KC, Mo LR, Chang KK, Lin RC, Kuo JJ. Current trends and recent advances in diagnosis, therapy, and prevention of hepatocellular carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(9):3595-604.
13. Duran R, Chapiro J, Schernthaner RE, Geschwind JF. Systematic review of catheter-based intra-arterial therapies in hepatocellular carcinoma: state of the art and future directions. Br J Radiol. 2015 Aug;88(1052):20140564..
14. Mancuso A, Mazzola A, Cabibbo G, Perricone G, Enea M, Galvano A, Zavaglia C, Belli L, Cammà C. Survival of patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 2015 Apr;47(4):324-30.
15. Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. PLoS One. 2014 Dec 2;9(12):e112530.
16. Kudo M, Matsui O, Izumi N, Kadoya M, Okusaka T, Miyayama S, Yamakado K, Tsuchiya K, Ueshima K, Hiraoka A, Ikeda M, Ogasawara S, Yamashita T, Minami T; Liver Cancer Study Group of Japan. Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: JSH-LCSGJ criteria 2014 update. Oncology. 2014;87 Suppl:22-31..
17. Hung MH, Tai WT, Shiau CW, Chen KF. Downregulation of signal transducer and activator of transcription 3 by sorafenib: a novel mechanism for hepatocellular carcinoma therapy. World J Gastroenterol. 2014 Nov 7;20(41):15269-74.
18. Abdel-Rahman O, Fouad M. Second line systemic therapy options for advancedhepatocellular carcinoma; a systematic review. Expert Rev Anticancer Ther. 2015 Feb;15(2):165-82
19. Zhong J, Xiang B, Ma L, Li L. Conventional oral systemic chemotherapy for postoperative hepatocellular carcinoma: A systematic review. Mol Clin Oncol. 2014 Nov;2(6):1091-1096.
20. Yang M, Yuan JQ, Bai M, Han GH. Transarterial chemoembolization combined with sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Mol Biol Rep. 2014 Oct;41(10):6575-82.

21. Zhang L, Hu P, Chen X, Bie P. Transarterial chemoembolization (TACE) plus sorafenib versus TACE for intermediate or advanced stage hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. PLoS One. 2014 Jun 19;9(6):e100305.