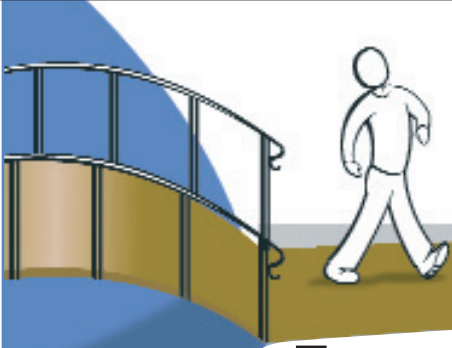


Современные возможности в лечении первичного рака печени



Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является одной из наиболее часто встречающихся форм первичных опухолей печени. Наибольшая распространенность этого заболевания наблюдается в эндемичных по гепатиту В и С странах Африки и Юго-Восточной Азии. Однако в последние годы существенное увеличение заболеваемости ГЦК наблюдается также в странах Западной Европы и Америки, что, по мнению исследователей, связано с ростом заболеваемости циррозом печени.



Современным достижениям в области диагностики и лечения ГЦК посвящено наше интервью с заведующим кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, доктором медицинских наук, профессором Алексеем Алексеевичем Ковалевым.

классификации Child-Pugh. Соматический статус оценивают с помощью шкалы Карновского, или ECOG, а для определения стадии заболевания используют международную классификацию TNM или классификацию Okuda и Yamanaka. Последняя дает возможность оценить размеры опухоли, наличие асцита, уровень альбумина и билирубина.

– **Какая доказательная база накоплена на сегодняшний день в отношении эффективности и безопасности Нексавара?**

– Нексавар является хорошо изученным препаратом, применявшимся в ходе клинических исследований с участием более чем 8 тыс. пациентов с различными опухолевыми патологиями как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.

Эффективность Нексавара при ГЦК оценивалась в международном рандомизированном плацебо контролируемом исследовании III фазы SHARP, результаты которого были представлены на 43-м ежегодном конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO). В исследовании приняли участие медицинские центры из Северной и Латинской Америки, Европы, Австралии и Новой Зеландии. В проект были включены 602 больных ГЦК поздних стадий, ранее не получавших системной терапии.

Применение Нексавара в ходе исследования способствовало достоверному увеличению общей выживаемости на 44% при медиане общей выживаемости 10,7 мес (7,9 мес в группе плацебо). Такой результат у больных ГЦК был получен впервые, и в феврале 2007 г. исследование было досрочно прекращено Независимым комитетом по мониторингу данных в связи с достоверно более высоким уровнем общей выживаемости пациентов, получавших Нексавар, по сравнению с контрольной группой.

Следует отметить, что к числу важных преимуществ Нексавара относится меньшая токсичность по сравнению со стандартной химиотерапией, что дает возможность увеличить продолжительность лечения. В исследовании SHARP профиль безопасности препарата позволил проводить непрерывную терапию до наступления ожидаемого эффекта. Немаловажным является и удобство применения Нексавара, при котором не требуется коррекции дозы в зависимости от возраста, пола и массы тела пациента. Кроме того, форма выпуска (таблетки) обуславливает возможность его самостоятельного приема пациентами. Нексавар назначается в дозе 800 мг/сут в 2 приема (по 2 таблетки 2 р/сут).

– **Какие нежелательные явления отмечались в ходе исследования SHARP в группе пациентов, принимавших Нексавар?**

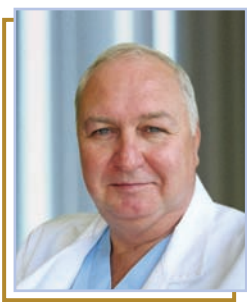
– В ходе лечения в группе Нексавара наиболее часто наблюдались диарея, ладонно-подошвенный синдром, дерматит и артериальная гипертензия. Что касается частоты развития серьезных нежелательных явлений, то существенных различий между группами пациентов не было отмечено, а случаи прекращения терапии из-за тяжелых побочных эффектов в группе этого препарата не зарегистрированы.

Таким образом, накопленные в отношении Нексавара данные позволяют сделать следующие выводы.

- Эффективность и безопасность применения Нексавара в лечении ГЦК поздних стадий доказаны в международном клиническом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании.
- Применение препарата обеспечивает статистически достоверное увеличение общей выживаемости больных ГЦК поздних стадий.
- Профиль безопасности Нексавара позволяет продлить время лечения до наступления ожидаемых эффектов.
- Препарат удобен в применении, что обуславливает возможность его самостоятельного приема пациентом.

В настоящее время Нексавар зарегистрирован в более чем 50 странах мира (в том числе и в Украине) как препарат для лечения печеночноклеточного и почечноклеточного рака поздних стадий.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



– **Какие факторы рассматриваются сегодня в качестве основных в плане риска развития ГЦК?**

– Основным фактором риска развития этого заболевания является инфицированность вирусами гепатита В и С. В странах Северной Америки, Западной и Восточной Европы (в том числе в Украине) доля гепатита С в популяционном канцерогенезе составляет не менее 70%.

– **Какие хирургические методы используются сегодня в лечении ГЦК и каких результатов можно ожидать после оперативного вмешательства при этом заболевании?**

– Наилучшие отдаленные результаты лечения ГЦК обеспечиваются путем выполнения радикальной резекции печени, при этом полная (R0) резекция позволяет достичь 5-летней выживаемости в 30-40% случаев. Однако резектабельными при первичном раке печени являются не более 10-15% опухолей. Причинами нерезектабельности чаще всего являются: малый процентная печеночная паренхимы (<30%), функциональная недостаточность класса В и С, неудовлетворительный соматический статус больного, а также техническая невозможность выполнения резекции.

При нерезектабельном первичном раке печени может быть выполнена полная гепатэктомия с ортотопической трансплантацией, которая рассматривается в качестве одного из вариантов полной опухолевой циторедукции и является одним из этапов комбинированного лечения таких больных.

В ряде случаев трансплантация печени при ГЦК является не только оправданным, но и единственно возможным хирургическим вмешательством. Тем не менее на сегодняшний день количество трансплантаций при первичном раке печени остается незначительным – не более 2,8% от общего числа.

Новые хирургические технологии позволяют достичь абляции небольших по размеру первичных и метастатических опухолей печени с помощью мининвазивных (метод радиочастотной термоабляции) и даже неинвазивных (HIFU-терапия) методов воздействия. Это наименее травматичные методы; они незаменимы при ГЦК в случае, когда выполнение традиционного хирургического вмешательства не представляется возможным из-за резко сниженной функции печени и тяжелого состояния пациента.

– **Возможно ли с помощью методов медикаментозной терапии повлиять на качество и продолжительность жизни пациента с поздними стадиями заболевания?**

– В настоящее время эффективность системной химиотерапии при ГЦК оценивается как недостаточно высокая. Попытки повысить эффективность химиотерапии, например, путем применения селективной трансартериальной химиоэмболизации оказывают определенный эффект, но не влияют на продолжительность жизни пациентов. Поэтому в настоящее время надежды онкологов в первую очередь связаны с достижениями молекулярной генетики, в частности с разработкой и применением таргетных препаратов, точно воздействующих на определенные биологические мишени и факторы роста опухолевых клеток.

Одним из препаратов, используемых в таргетной терапии опухолевых заболеваний, является мультикиназный ингибитор сорафениб (Нексавар, Bayer Shering Pharma, Германия). Нексавар подавляет неоангиогенез и пролиферацию опухолевых клеток путем ингибирования тирозинкиназ, сериновых/треониновых киназ, а также сигнальных путей Raf/MeK/Erk, предположительно играющих определенную роль в развитии ГЦК.

Способность Нексавара препятствовать росту новообразований и возникновению метастазов, а также вызывать регресс опухоли обуславливает эффективность препарата даже при поздних стадиях первичного рака печени.

Установлено, что хроническая инфекция индуцирует такие генетические нарушения, как хромосомная нестабильность, снижение активности генов-супрессоров, нарушение контроля клеточного цикла. У 10-20% инфицированных на протяжении 15-30 лет развивается цирроз печени, являющийся промежуточной стадией развития опухолей.

К другим факторам риска относятся митотоксины (афлатоксин плесневого гриба *Aspergillus flavus*), алкоголь, лечение стероидными гормонами, гемохроматоз, недостаточность α_1 -антитрипсина, тирозинемия, нарушение обмена гликогена.

– **Какой прогноз имеет ГЦК?**

– Гепатоцеллюлярный рак занимает одно из последних мест по выживаемости среди всех злокачественных новообразований: 77% больных умирают в течение первого года жизни после установления диагноза, а 5-летняя выживаемость при данной патологии составляет всего 5-7%.

Одной из причин столь низкой выживаемости пациентов является поздняя диагностика и частая нерезектабельность ГЦК, что обуславливает необходимость повышения уровня ранней диагностики этой патологии и совершенствования медикаментозной терапии, в том числе путем применения новых противоопухолевых препаратов.

– **Известно, что эффективное лечение ГЦК возможно в случае диагностирования заболевания на ранней стадии его развития. Какие существуют пути повышения уровня ранней диагностики этой патологии?**

– Улучшить раннюю диагностику ГЦК возможно за счет осуществления тщательно спланированного скрининга в группах повышенного риска. К скрининговым мероприятиям, направленным на выявление доклинических стадий ГЦК, относятся ежегодные ультразвуковые исследования печени и анализ сыворотки крови на обнаружение онкофетального белка α -фетопротеина. Уточнение диагноза должно осуществляться на основании результатов компьютерной томографии и тонкоигльной биопсии подозрительного участка печени.

В реализации популяционного скрининга большую роль играет как улучшение приверженности населения к проведению превентивных диагностических мероприятий, так и повышение онкологической настороженности врачей общего профиля.

– **На основании каких данных строится сегодня лечебная тактика при ГЦК?**

– Тактика ведения пациентов с ГЦК зависит от соматического статуса больного, стадии заболевания и степени функциональной печеночной недостаточности по