

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК

Учебное пособие

Екатеринбург
Издательство УГМУ
2018

УДК 616.36-006.6
ББК 55.694.135
Г386

*Печатается по решению
Ученого совета лечебно-профилактического факультета
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
(протокол № 7 от 07.04.17 г.).*

*Ответственный редактор
канд. мед. наук Д.А. Демидов*

*Рецензент
д-р мед. наук С.А. Берзин*

Г368 **Гепатоцеллюлярный рак** [Текст] : уч. пособие / под ред. Д. А. Демидова; ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. — Екатеринбург : Издательство УГМУ, 2018. — 54 с.

ISBN 978-5-89895-845-9

Учебное пособие предназначено для обучающихся в ординатуре, аспирантуре по специальности «Онкология», а также для практических врачей онкологов, терапевтов, хирургов. Использование издания позволит получить сведения об этиопатогенезе, эпидемиологии и клинике гепатоцеллюлярного рака, освоить доступные в современной практике методы исследования, применяемые для его распознавания, а также сориентироваться в современных методах лечения этого заболевания.

В подготовке практикума использован многолетний педагогический опыт коллектива кафедры онкологии и медицинской радиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, отделения онкологии МАУ ГКБ № 40, отделения методов интервенционной радиологии СООД.

УДК 616.36-006.6
ББК 55.694.135

ISBN 978-5-89895-845-9

©УГМУ, 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА.....	5
2. ЭТИОЛОГИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА.....	7
3. СТАДИРОВАНИЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА	9
4. КЛИНИКА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА	15
5. ДИАГНОСТИКА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА.....	16
5.1. Скрининг.....	21
5.2. Патоморфология	23
6. ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА.....	24
6.1. Хирургическое лечение гепатоцеллюлярного рака ...	25
6.2. Рентгенэндоваскулярные вмешательства.....	26
6.2.1. Рентгенанатомия кровоснабжения печени.....	27
6.2.2. Печеночная внутриартериальная химиотерапия	29
6.2.3. Трансартериальная эмболизация	30
6.2.4. Химиоэмболизация печеночной артерии	32
6.2.5. Радиоэмболизация.....	38
6.3. РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛЯЦИЯ	40
6.4. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА.....	42
6.5. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА.....	46
ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ	48
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	53

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АФП	альфа-фетопротеин
ГЦР	гепатоцеллюлярный рак
КТ	компьютерная томография
МНО	международное нормализованное соотношение
МРТ	магнитно-резонансная томография
МХЭ	масляная химиоэмболизация
ОВ	общая выживаемость
ПТВ	протромбиновое время
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
РНК	рибонуклеиновая кислота
РЧА	радиочастотная абляция
ТАХЭ	трансартериальная химиоэмболизация
ТАЭ	трансартериальная эмболизация
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХЭП	химиоэмболизация печеночной артерии
ЩФ	щелочная фосфатаза
BSLC	(Barcelona Clinic Liver Cancer) Барселонская система стадирования
ECOG	шкала была разработана восточной кооперативной группой исследования рака в 1955 году (ECOG — аббревиатура оригинального названия этой группы)
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
PDGFR	рецептор тромбоцитарного фактора роста
VEGFR	фактор роста эндотелия сосудов
3D-CRT	3D-конформная лучевая терапия

ВВЕДЕНИЕ

Цель издания — это совершенствование знаний о лечении злокачественного заболевания печени, такого как гепатоцеллюлярный рак, что является актуальной проблемой современной онкологии. В учебном пособии отражены данные об эпидемиологии, этиологии, указаны современные системы стадирования. Подробно разбирается опыт химиоэмболизации гепатоцеллюлярного рака.

Оценивается эффективность хирургического лечения и лекарственной терапии, что дает новый материал, которого нет в учебниках, облегчает подготовку дома. Решение тестов в данном пособии повышает актуальность материала для формирования компетенций, трудовых функций у врачей, аспирантов и ординаторов.

Глава 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Заболеваемость ГЦР в мире неуклонно растет. Так, самый полный на сегодняшний день справочник с мировой онкологической статистикой «Рак на пяти континентах» в 2007 г. отводил ГЦР седьмое место в структуре онкологической заболеваемости и третье — в структуре онкологической летальности, а в 2014 г. — шестое и второе место соответственно.

ГЦР занимает 6 место в мире по заболеваемости среди наиболее распространенных злокачественных заболеваний после рака легкого, рака молочной железы, колоректального рака, рака предстательной железы и рака желудка. По данным GLOBOCAN, в 2012 году было зарегистрировано 782 000 новых

случаев рака печени. Рак печени занимает пятое место среди самых распространенных видов рака у мужчин (554 000 случаев, 7,5% от общего числа злокачественных новообразований) и девятое — у женщин (228 000 случаев, 3,4% от общего числа злокачественных новообразований).

Рак печени относится к заболеваниям с крайне высокой летальностью. ГЦР находится на втором месте среди наиболее распространенных причин смерти в связи со злокачественным заболеванием, в 2012 году зарегистрировано 746 000 смертей от данной патологии (9,1% от общего количества причин смерти в связи со злокачественными новообразованиями).

Заболеваемость ГЦР варьирует от 3 случаев на 100 000 населения в странах Европы и Северной Америки до 100 случаев и более в отдельных странах Азии, Африки и Латинской Америки. Несмотря на разницу в заболеваемости в развитых и развивающихся странах соотношение заболеваемости и смертности практически одинаково во всем мире.

В 2015 г. в Российской Федерации заболеваемость ЗН печени составила 5,52 на 100 000 населения, смертность — 6,77. Удельный вес заболеваемости ЗН печени практически не изменился за 10 лет: в 2005-м — 1,38% от всех ЗН, в 2015-м — 1,37%. Удельный вес смертности от ЗН печени вырос: в 2005-м — 2,94%, в 2015-м — 3,34%.

Риск заболеть ГЦР повышается с возрастом. Пик заболеваемости приходится на 65—70 лет. 70—80% пациентов имеют возраст старше 60 лет. Мужчины болеют чаще женщин в 1,3 раза.

Глава 2.

ЭТИОЛОГИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Среди причин развития ГЦР выделяют следующие: вирусы гепатита В и С, алкоголь, афлатоксин В (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus*), гемохроматоз, недостаточность α -антитрипсина, поздняя порфирия, болезнь Вильсона, первичный биллиарный цирроз, неалкогольный стеатогепатит, ожирение. Однако наибольшую роль играют первые 3 фактора. В 60—80% случаев ГЦР развивается на фоне цирроза, возникающего в результате воздействия вышеперечисленных факторов риска. Злокачественные новообразования в печени могут возникать и в неизменной печени, что встречается менее чем у 5% пациентов.

Заболеваемость ГЦР в разных регионах мира коррелирует с распространенностью гепатита В и С. Лидирующей причиной ЗН печени в странах Европы, Северной Америки и в Японии является вирус гепатита С, в странах Азии и Африки — вирус гепатита В. В США 50% пациентов с ГЦР инфицированы вирусом гепатита С, 15% — вирусом гепатита В, 5% — обоими вирусами. В клинических исследованиях наличие HBV и/или HCV у пациентов с ГЦР варьирует от 42% в США до 87% в Японии (средний мировой показатель — 77%). У HBsAg-положительных вероятность заболеть ГЦР в 30 раз выше. При сочетании HBsAg и HBeAg риск увеличивается в 60 раз. От заражения HCV до развития ГЦР в среднем проходит 31 год.

В мета-анализе 32 исследований 1992—1997 гг., проведенном Donato Fetal, риск ГЦР составил 22,5% при наличии HBV и 17,3% — при наличии HCV. В проспективном исследовании BeasleyRPetal в Тайване проводили наблюдение за 22 707 китайцами, 15% из которых были HBsAg-позитивные. В течение

5 лет ГЦР выявлен у 41 человека, 40 из которых были HBsAg-позитивные.

Второй по частоте причиной является алкоголь. Потребление алкогольных напитков, эквивалентных 60 г этанола в сутки, повышает риск ГЦР в 1,5 раза. В США избыточное потребление алкоголя отмечено более чем у 20% пациентов с ГЦР. Интересно отметить, что алкоголь играет большую роль среди «белого» и испаноговорящего населения США (31,9%), и меньшую — среди азиатского населения США (7,7%).

Канцерогенное действие алкоголя: генотоксическое действие ацетальдегида, индукция цитохрома P450 2E1, оксидативный стресс, нарушение репарации ДНК, повышение локальной концентрации эстрогенов, усиление действия табачных канцерогенов, изменение метаболизма фолатов.

Если заболеваемость раком верхних отделов желудочно-кишечного тракта не употребляющих алкоголь принять за единицу, то потребление алкоголя в дозе 30—60 г в сутки (в пересчете на этанол) приведет к заболеваемости, равной 3,2, а в дозе более 60 г в сутки — к заболеваемости, равной 9,2. Эти показатели повышаются в 2—3 раза при сочетании алкоголя и курения.

Максимальный риск развития ГЦР имеют пациенты, страдающие хроническим гепатитом С и злоупотребляющие алкоголем. ГЦР манифестирует у каждого третьего такого больного в течение 3 лет.

В 1% случаев основной причиной развития ГЦР выступает аутоиммунный гепатит, в 3—4% — врожденные нарушения метаболизма (гемохроматоз, недостаточность α 1-антитрипсина, поздняя порфирия), в 3—5% — неалкогольные стеатогепатиты.

Таблица 1
Частота встречаемости. Фактора риска

Регион	НСV	НВV	Алкоголь	Прочие
Европа	60–70	10–15	20	10
Северная Америка	50–60	20	20	10
Азия и Африка	20	70	10	10 (Афлатоксин)
Япония	70	10–20	10	10
Весь мир	31	54	15	—

Глава 3.

СТАДИРОВАНИЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Как и большинство злокачественных новообразований, ГЦР классифицируется по системе TNM, что позволяет отнести каждый случай к одной из четырех стадий, что позволяет определить прогноз и спланировать лечение. Установленная стадия заболевания учитывается в статистических формах в Российской Федерации.

Клиническая классификация с TNM

T — первичная опухоль

T_x — 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 печеночной вены (вен)

-
- T3a — множественные первичные очаги опухоли, один из которых более 5 см
- T3b — опухоль, прорастающая в главную ветвь воротной или печеночной вены (вен)
- T4 — опухоль (опухоли) с непосредственной инвазией в соседние органы (кроме желчного пузыря) или висцеральную брюшину
- Nx — регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
- No — нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
- N1 — есть метастазы в регионарных лимфатических узлах
- Mo — нет отдаленных метастазов
- M1 — есть отдаленные метастазы

Регионарные лимфатические узлы: лимфоузлы ворот печени, печеночные лимфоузлы (вдоль артерии печени), вокругпортальные лимфоузлы (вдоль воротной вены) и лимфоузлы вдоль брюшного отдела нижней полой вены выше почечных вен (за исключением нижних диафрагмальных лимфоузлов).

Патологоанатомическая классификация pTNM

Категории pT и pN соответствуют категориям cT и cN в клинической классификации.

При регионарной лимфаденэктомии гистологическое исследование должно включать не менее 3 лимфатических узлов. Если в лимфатических узлах метастазы не выявлены, но исследовано меньшее количество лимфоузлов, то классифицируют как pNo.

pM1 — отдаленный метастаз подтвержден при гистологическом исследовании

Таблица 2
Группировка по стадиям

Стадия I	T ₁	No	Mo
Стадия II	T ₂	No	Mo
Стадия IIIA	T _{3a}	No	Mo
Стадия IIIB	T _{3b}	No	Mo
Стадия IIIC	T ₄	No	Mo
Стадия IVA	Любая	N ₁	Mo
Стадия IVB	Любая	Любая	M ₁

Однако система стадирования TNM обладает невысокой прогностической значимостью, что связано с выраженным коморбидным фоном, на котором развивается ГЦР. Продолжительность жизни большинства пациентов ограничена не объемом опухолевой массы, а функциональным состоянием печени, страдающей от гепатита, алкоголя или других факторов риска.

Таблица 3
Классификация Child-Turcotte-Pugh

Характеристика	1 балл	2 балла	3 балла
Энцефалопатия (степень)	Нет	I—II степень (или компенсируется медикаментозно)	III—IV степень (или рефрактерная)
Асцит	Нет	Незначительный	Умеренный
Альбумин, г/дл	> 3,5	2,8—3,5	< 2,8
Увеличение протромбинового времени, с (ПТВ = 12—14 с)	+ 1-4	+ 4-6	> + 6
Билирубин	1—2 мг/дл или < 34,2 мкмоль/л	2—3 мг/дл или 34,2—51,3 мкмоль/л	> 3 мг/дл или > 51,3 мкмоль/л

Для оценки выраженности цирроза печени используется классификация Child-Turcotte-Pugh. Каждый признак оценивается в баллах от 1 до 3. Сумма баллов позволяет отнести цирроз к одному из трех классов: А 5—6 баллов, В 7—9 баллов, С 10—15 баллов.

Класс А: пятилетняя выживаемость 90%

Класс В: пятилетняя выживаемость 80%

Класс С: одногодичная летальность 33%

Без онкологического заболевания

В 1971 г. в Кампале (Уганда) на Международной конференции, посвященной раку печени, были представлены данные о прогностической значимости таких проявлений, как асцит, потеря массы тела, портальная гипертензия, уровень билирубина. Однако широкого распространения данная система не получила из-за особенностей выборки пациентов: практически у всех был цирроз на фоне хронического гепатита С.

В 1985 г. была представлена система стадирования Окуда, которая учитывала процент поражения печени и три показателя функционального состояния печени: асцит, уровень альбумина и билирубина. Количество и размер опухолевых узлов в печени, поражение лимфатических узлов, отдаленные метастазы не принимались во внимание, что усложняло выбор лечебной тактики.

Итальянская система стадирования CLIP (Cancer Liver Italian Program) учитывает стадию цирроза по Чайлд-Трукотт-Пью, размер опухоли, уровень АФП, наличие тромбоза воротной вены. Каждый признак имеет свой эквивалент в баллах. Количество баллов определяет предполагаемую продолжительность жизни, которая при сумме баллов 0 составит 31 месяц, 1 балл — 27 месяцев, 2 балла — 13 месяцев, 3 балла — 8

месяцев, 4–6 баллов — 2 месяца. Необходимо отметить, что у большинства пациентов в Италии ГЦР развивается на фоне хронического гепатита С.

Таблица 4
Итальянская система стадирования CLIP
(Cancer of the Liver Italian Program)

Фактор	1 балл	2 балла	3 балла
Child-Pugh	A	B	C
Опухоль	Один узел < 50% печени	Несколько узлов < 50% печени	> 50% площади печени
АФП	< 400 нг/мл	> 400 нг/мл	> 400 нг/мл
Тромбоз воротной вены	Нет	Да	Да

Наибольшей популярностью пользуется предложенная в 1999 г. Барселонская система стадирования BCLC (Barcelona ClinicLiver Cancer), которая применяется у больных с ГЦР на фоне цирроза. Она учитывает стадию процесса, функциональное состояние печени, объективное состояние пациента и предполагаемую эффективность лечения. Преимуществом данной системы является возможность выбора тактики лечения в зависимости от стадии.

Несмотря на высокий уровень валидации Барселонской системы стадирования, она остается принятой не во всех странах мира. В большинстве исследований, доказывающих ее прогностическую значимость, пациенты исходно имели гепатит С или цирроз на фоне гепатита С, что не характерно для азиатского региона, где более распространен гепатит В. Во-вторых, в странах Азии принята более агрессивная хирургическая тактика. Это привело к созданию Гонконгской классификации рака печени, которая учитывает четыре прогностических фактора: общее состояние пациента, класс

цирроза печени по Чайлд-Трукотт-Пью, размер опухоли в печени, наличие васкулярной инвазии или отдаленных метастазов.

Таблица 5
Барселонская система стадирования BCLC
(Barcelona Clinic Liver Cancer)

Стадия	Стадия	Опухоль	ECOG	Child-Pugh
0	Очень ранняя	1 узел < 2 см	0	A
A	Ранняя	1–3 узла < 3 см	0	A–B
B	Промежуточная	> 3 узлов	0	A–B
C	Распространенная	Инвазия в воротную вену, или N1, или M1	1–2	A–B
D	Терминальная		3–4	C

Стадия	Стадия	ОВ без лечения	ОВ при лечении	Лечение
0	Очень ранняя	< 36 мес.	5-летняя ОВ 70–90%	Резекция печени Трансплантация РЧА
A	Ранняя	36 мес.	5-летняя ОВ 50–70%	Резекция печени Трансплантация РЧА
B	Промежуточная	16 мес.	20 мес.	ТАХЭ
C	Распространенная	4–8 мес.	6–11 мес.	Сорафениб
D	Терминальная	< 4 мес.	< 4 мес.	Симптоматическая терапия

Таблица 6
Различие систем стадирования

Система	Факторы опухоли					Факторы печени					Общее состояние
	T	N	M	ТПВ	АФП	Чайлд-Пью	Альбумин	Билирубин	ЩФ	Асцит	
TNM	+	+	+								
Okuda	+						+	+		+	
BCLC	+		+	+		+		+			+
CLIP	+			+	+	+					
CUPI	+	+	+		+			+	+	+	
FRENCH				+	+			+	+		+
HKLC	+		+			+					+

Глава 4. КЛИНИКА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Клинические проявления и их выраженность зависят как от характеристики самой опухоли (размер и локализация), так и от предшествующей патологии печени и ее функционального состояния. Опухоли небольшого размера протекают бессимптомно и обнаруживаются при выполнении УЗИ по другим поводам или при скрининговом обследовании групп риска.

Симптоматика носит неспецифический характер. Больные могут предъявлять жалобы на тяжесть и слабо выраженные боли в верхней половине брюшной полости, снижение аппетита, снижение массы тела, чувство преждевременного насыщения при приеме пищи. ГЦР часто развивается на фоне цирроза печени, симптомы которого выходят на первый план и скрывают развитие злокачественного новообразования. Это асцит, гипоальбуминемия, субиктеричность, энцефалопатия. Асцит может развиваться вследствие цирроза, портальной

гипертензии или метастатического поражения брюшины (канцероматоз брюшины). Проращение опухолью желчных протоков или их сдавление приводят к гипербилирубинемии, иктеричности кожи и склер.

Паранеопластический синдром проявляется следующими симптомами: гиперкальциемия, гипогликемия, эритроцитоз, гиперхолистеринемия, дисфибриногенемия, карциноидный синдром. Субфебрилитет сопровождает опухоли больших размеров с некрозами. Реже встречаются последствия нарушения обмена половых гормонов: гинекомастия, атрофия яичек, импотенция). У ряда больных наблюдаются кожные проявления: поздняя порфирия кожи, дерматомиозит, эксфолиативная пузырчатка.

Боли в костях, одышка или лимфаденопатия, как правило, характеризуют метастатический процесс. У больных ГЦР встречаются все виды метастазирования: гематогенный (чаще в кости, легкие), лимфогенный (в лимфатические узлы), контактный (в печень, по брюшине, по плевре).

Глава 5.

ДИАГНОСТИКА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Наиболее частыми причинами возникновения очаговой патологии в печени являются метастазы в печень, первичные злокачественные новообразования печени, доброкачественные образования — гемангиомы и паразитарные инвазии. Диагностировать последние можно по клинической картине, УЗИ и лабораторным данным. При неоднозначности эхо-картины и подозрении на гемангиому следует выполнить КТ или МРТ с контрастированием. Если сохраняется подозрение на злока-

чественное происхождение образований в печени, то следующим этапом показано обследование желудочно-кишечного тракта, что связано с более частым выявлением в печени метастазов опухолей именно этой локализации. Для исключения рака желудка выполняется фиброгастродуоденоскопия или рентгеноскопия желудка, для исключения колоректального рака — фиброколоноскопия или ирригоскопия.

Для установки диагноза гепатоцеллюлярного рака после выполнения УЗИ методами выбора являются динамическая МРТ с гепатобилиарным контрастированием и мультиспиральная КТ.

Характерные признаки: одиночные опухоли, часто инкапсулированные. В крупных опухолях обычно присутствуют очаги некроза. Диффузные опухоли сложно дифференцировать на фоне цирроза. Инфильтрация сосудов. Типично распространение на регионарные лимфатические узлы (50—70% случаев). Обычно выраженное накопление контраста в артериальную фазу (особенно при недифференцированных опухолях). Быстрый пассаж контраста. Некоторые опухоли визуализируются только в позднюю фазу. Могут быть выявлены отдаленные метастазы.

Данные МРТ. Гомогенная гипоинтенсивность на T1-взвешенных изображениях, иногда гиперинтенсивность за счет жировой ткани, содержания меди и крови. Часто гиперинтенсивна на T2-взвешенных изображениях (интенсивность на T2-взвешенных изображениях может увеличиваться при недифференцированных опухолях). При динамической МРТ выявляется усиление контрастирования в артериальную фазу и быстрое прохождение контраста. Изображение улучшается при применении гадолиния и суперпарамагнитного оксида железа. Контрастные вещества, тропные к желчевыводящим

путям, могут накапливаться в высокодифференцированных опухолях.

Данные КТ. Слабое понижение плотности по отношению к окружающей ткани печени при отсутствии контрастирования. При мультиспиральной КТ (артериальная фаза 20—30 с, паренхиматозная фаза 40—55 с и портальная венозная фаза 70—80 с) происходит быстрое контрастное усиление в раннюю артериальную фазу и быстрый пассаж контраста.

Данные УЗИ. Мелкие (менее 3 см) и дифференцированные, обычно гипоехогенные опухоли. Часто гетерогенная эхокартина. Использование контрастирования добавляет точности, сравнимой с МРТ и КТ. Однако применение контраста при УЗИ не стандартизовано и поэтому пока не может быть рекомендовано в клинической практике.

Ангиография и радионуклидные исследования не применяются. ПЭТ-КТ с глюкозой не рекомендуется из-за низкой чувствительности. Повышенное значение SUV (standardized uptake value) говорит об агрессивности процесса и предполагает низкую эффективность локальных видов лечения. ПЭТ-КТ с холином эффективна для выявления внепеченочных метастазов.

После выявления очагового образования в печени, подозрительного на первичную опухоль, дальнейшая тактика зависит от размера образования. При диаметре образования менее 1 см пациент оставляется под наблюдение, в ходе которого выполняется УЗИ каждые 3—6 месяцев в течение первого года. В случае отсутствия роста образования УЗИ выполняется 1 раз в 6—12 месяцев. При росте узла или при диаметре узла 1—2 см, рекомендуется выполнение двух контрастных исследований (КТ и МРТ). При размере узла более 2 см выполняется одно из контрастных исследований (КТ или МРТ). Если

имеется характерная картина, то выставляется диагноз ГЦР. При нетипичной картине показано выполнение биопсии: для получения цитологии — путем тонкоигольной биопсии, для получения гистологии — путем биопсии режущей иглой под УЗИ- контролем.

Чувствительность биопсии печени зависит от локализации и размеров опухолевого узла. Так, если для опухолей любых размеров показатель составляет 70—90%, то при размере узла более 3 см ложноположительные результаты встречаются в 3,1%. В ряде случаев ложноотрицательные результаты достигают 30%, и возникает вопрос о необходимости повторных биопсий. Однако такой подход повышает информативность и оправдывает себя лишь у каждого третьего пациента. Частота диссеминации по ходу введения биопсийной иглы при ГЦР выше, чем при других злокачественных новообразованиях 2,7% против 0,006% соответственно. Медиана времени между биопсией и диссеминацией — 17 месяцев.



Рис. 1. Алгоритм диагностической тактики при наличии узла в печени

Морфологическая верификация процесса не требуется, если пациенту будет выполнено хирургическое лечение. При планирующемся консервативном специфическом лечении выполнение биопсии показано, даже при типичной картине ГЦР по КТ или МРТ с контрастированием. Исключение составляют пациенты, у которых ГЦР развивается на фоне цирроза. В связи с портальной гипертензией и ассоциированной тромбоцитопенией часто затруднена морфологическая верификация опухолевого процесса. Невозможность выполнения пункционной биопсии опухоли печени в условиях цирроза не может быть поводом к отказу от назначения лечения. Наличие специфических рентгенологических признаков на фоне подтвержденного цирроза печени позволяет установить диагноз ГЦР.

Данные инструментальных методов при проведении дифференциальной диагностики

Очаговая узловая гиперплазия. Более выраженное накопление контраста в узле. Центральный контрастный «рубец». Накопление препаратов гепатобилиарного гадолиния в позднюю фазу.

Аденома. Развивается в нормальной печени на фоне многолетнего приема гормональных препаратов. Типичны кровотечения.

Гемангиома. Радужкоподобное накопление контраста. Высокая интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях.

Холангиокарцинома. Характерный «зубец» в капсуле печени. Накопление контраста обычно позднее (10 мин.). Кальцификация в 20% случаев. Обычно сопровождается расширением сегментарных печеночных протоков.

Гиперваскулярные метастазы. Обычно множественные. Более мелкие очаги.

Относительно высокая частота ложноотрицательных результатов, так как опухоли сложно выявить на фоне искаженной архитектоники печени. Ложноположительные результаты также встречаются в связи с тем, что узлы регенерации, артерио-портальные шунты и атипичные гемангиомы могут проявляться сходно.

Широко изучаются серологические и генетические маркеры ГЦР. Их условно можно разделить на 3 группы:

1. Онкофетопротеины и гликопротеины (АФП и его фракции, Глипикан-3).

2. Ростовые факторы и рецепторы к ним (трансформирующий фактор роста β , специфический фактор роста опухоли, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста гепатоцитов и др.).

3. Молекулярные маркеры (микро-РНК и др.).

Альфа-фетопроtein — широко используемый в клинической практике серологический маркер ГЦР. При верхней границе нормы 20 нг/мл он обладает недостаточно высокими чувствительностью (41–65%) и специфичностью (80–94%). Экспрессия изоформы АФП-L1 характерна для всех образований печени, в то время как АФП-L3 повышается у пациентов с ГЦР.

5.1. Скрининг

Проведение скрининга показано в группе высокого риска по развитию ГЦР, куда относятся пациенты с циррозом печени вирусной этиологии класса А и В по Чайлд-Пью, пациенты с хроническим гепатитом В без цирроза, пациенты с хроническим гепатитом С в стадии фиброза. Показано выполнение УЗИ и определение уровня АФП в сыворотке крови 1 раз в 6 меся-

цев. В основу клинических рекомендаций были положены данные крупного проспективного рандомизированного исследования, опубликованного Zhang et al. в 2004 г. Более 18 000 пациентов, имеющих цирроз печени или хронический гепатит В, были рандомизированы на 2 группы: группу наблюдения и группу контроля. Первым выполнялось УЗИ печени и определялся уровень онкомаркера АФП в сыворотке крови 2 раза в год. Во второй группе обследования проводили только после возникновения жалоб или появления специфической клинической картины прогрессирования цирроза.

Таблица 7
Результаты исследования Zhang et al

	Скрининг (АФП, УЗИ)	Контроль
N	9 373	9 443
ГЦР	86	67
Доклинический диагноз	52 (60%)	0
Малый размер	39 (45%)	0
Оперативное лечение	40 (47%)	5
ОВ, 1 год	66%	31
ОВ, 3 года	53%	7
ОВ, 5 лет	46%	0

В отдельных исследованиях показана необходимость скринингового обследования для мужчин азиатского происхождения старше 40 лет и женщин старше 50 лет, людям с алкогольной болезнью печени, болезнью Вильсона — Коновалова, наследственным гемохроматозом, дефицитом α 1-антитрипсина, первичным биллиарным циррозом, неалкогольным стеатогепатитом. Однако это не вошло в международные клинические рекомендации.

5.2. Патоморфология

Патологоанатомически выделяют следующие формы роста ГЦР: узловая, массивная, диффузно-инфильтративная (чаще встречается у детей, печень каменистой плотности).

Для цитологического исследования применяют окрашивание по Романовскому — Гимзе, по Папаниколау. Атипичные эпителиальные клетки, сходные по морфологии с печеночными, расположены преимущественно разрозненно, иногда в виде тяжей, групп, розеток, встречаются железисто-подобные структуры. Клетки мелкие, средних размеров, крупные и очень крупные, преимущественно округлой формы. Ядра крупные, чаще округлые, расположены центрально или несколько эксцентрично, нежные в одних клетках, грубые — в других, иногда просматриваются нуклеолы. Много дву- и многоядерных клеток с признаками атипии. Цитоплазма у большинства клеток обильная, негомогенная, содержит желчный пигмент в виде мелких пылевидных частиц или более крупных темных гранул.

Цитологически выделяют следующие формы ГЦР: светлоклеточный, веретенклеточный, плеоморфный, с остеокластоподобными клетками. Для плеоморфного варианта характерны выраженный клеточный и ядерный полиморфизм, наличие причудливых гигантских и многоядерных клеток. Светлоклеточный вариант характеризуется наличием опухолевых клеток, цитоплазма которых богата гликогеном или липидами.

Гистологическая характеристика ГЦР. Клетки опухоли напоминают гепатоциты, полигональной формы с шаровидными ядрами и четко определяемыми ядрышками. Между соседними опухолевыми клетками часто выявляются кольце-

видные структуры. Гистологические варианты ГЦР: солидный (компактный), трабекулярный, тубулярный, псевдопапиллярный, ацинарный (псевдожелезистый), скirrosный. Редко встречается лимфоэпителиомоподобный ГЦР и рак с нейроэндокринной дифференцировкой.

В ряде случаев необходимо выполнение иммуногистохимического исследования для дифференциальной диагностики с нейроэндокринными опухолями, холангиоцеллюлярной карциномой, метастазами в печень других злокачественных новообразований. Характерным для ГЦР является прокрашивание на альфа-фетопротеин (AFP), Glypican-3 и CD34 (экспрессируется эндотелиоцитами и характеризует сосудистую сеть). Глипикан-3 обладает чувствительностью 68—72% и специфичностью 92%.

Для дифференциального диагноза применяют окрашивание на следующие рецепторы: панцитокератины (PCK), цитокератины 5, 7 и 20 типа (CK5, CK7, CK20), Arginase-1, TTF-1, CD56, хромогранин А, синаптофизин, виментин, раковый эмбриональный антиген (CEA).

Глава 6.

ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Решение о тактике ведения пациента с ГЦР должно приниматься врачами нескольких специальностей, или, как принято говорить в международной практике, мультидисциплинарной командой. Выбор метода лечения зависит как от характеристики опухолевого процесса (размеры, локализация), наличия метастазов в регионарные лимфоузлы и отдаленных метастазов, так и от коморбидного фона. С учетом развития ГЦР у подавляющего большинства больных на фоне изменен-

ной печени (цирроз печени, вирусные гепатиты, алкогольная болезнь, стеатогепатоз) и имеющихся в современном арсенале лечебных технологий к формированию плана лечения привлекают таких специалистов, как гепатолог, интервенционный радиолог, хирург, трансплантолог, онколог-химиотерапевт.

6.1. Хирургическое лечение гепатоцеллюлярного рака

К радикальным вариантам лечения относят трансплантацию печени и удаление части печени (резекция, гемигепатэктомия), аблятивные методики (РЧА, МВА, криоабляция) также относятся к радикальным методам при условии тотального некроза опухоли. Послеоперационная летальность после выполнения радикальных резекций печени не превышает 5%. Хирургический подход обеспечивает 5-летнюю общую выживаемость от 50 до 70%. При этом вероятность рецидива ГЦР достигает 70%.

Показания к оперативному лечению: солитарный очаг, отсутствие инвазии в крупные сосуды, адекватная функция печени (без цирроза или цирроз Чайлд-Пью А без портальной гипертензии), остающаяся часть печени 20% без цирроза или 30—40% с циррозом Чайлд-Пью А. Мультифокальное поражение и инвазия в крупные сосуды не являются абсолютным противопоказанием к хирургическому вмешательству.

Ортотопическая трансплантация печени (ОТП) — метод выбора лечения раннего ГЦР (BCLC 0 / A) в случаях, не подходящих для резекции: при выявлении нескольких внутрипеченочных узлов или при декомпенсированном (Child-Pugh B / C) циррозе печени. Отобрать пациентов для трансплантации печени позволяют Миланские критерии, которые были разра-

ботанны в 1996 г. V. Mazzaferro и соавт. Данная классификация принята большинством трансплантационных центров и позиционируется как «золотой стандарт» в определении показаний к ОТП у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК), развившейся на фоне цирроза. Пациенты, ожидающие трансплантации печени, могут получать как неoadъювантное, так и иное противоопухолевое лечение, в том числе абляцию, химиоэмболизацию, резекцию печени, сорафениб: это увеличивает вероятность выполнения трансплантации печени, способствует селекции агрессивных случаев ГЦР. Миланские критерии:

- одиночный очаг ≤ 5 см, или 2—3 очага ≤ 3 см, отсутствие инвазии в сосуды;

- MELD score (the Model for End-Stage Liver Disease) учитывает возраст, альбумин, креатинин, билирубин, МНО.

Результаты трансплантации хуже у пациентов старше 60 лет, более 20 баллов по шкале MELD, АФП более 400 нг/мл. При соблюдении Миланских критериев пятилетняя выживаемость после трансплантации — 70%, частота рецидивов — менее 15%.

- При MELD > 35 баллов летальный исход прогнозируется в 80% случаев, при MELD от 20 до 34 баллов — 10—60%, при MELD < 8 баллов пациент переводится в неактивную фазу.

- До трех опухолей диаметром до трех сантиметров — показание к аблятивным методам.

6.2. Рентгенэндоваскулярные вмешательства

Методы интервенционной радиологии показаны пациентам с сохраненной функцией печени, для которых чрескожная абляция невозможна из-за чрезмерного количества очагов,

размера и/или определенной локализации поражений.

Основные показания к трансартериальной химиотэмболизации: мультинодулярное поражение, монолобарное поражение, при соблюдении следующих условий: поражение < 50% паренхимы печени, отсутствие тромбоза воротной вены, отсутствие массивного асцита, отсутствие внепеченочного распространения, Child-Pugh A—B.

Лечебные рентгенэндоваскулярные вмешательства при злокачественных опухолях печени можно разделить на 2 группы:

1. Артериальные: химиоинфузия в печеночную артерию, эмболизация, химиоэмболизация, в том числе и химиоэмболизация с насыщаемыми частицами (DEB TACE).

2. Внутриворотные: химиоинфузия, масляная эмболизация и механическая эмболизация воротной вены (стоит отметить, что частота использования данной методики в последние годы снижается в связи с повышением эффективности трансартериальных методик).

Наряду с этим возможно использование и облучения: радиоэмболизация с иттрием 90 (а в перспективе и с гольмием 166). Это узкоспециализированные методы на перекрестке интервенционной радиологии и лучевой терапии (к сожалению, на сегодня радиоэмболизация является лишь перспективной методикой для Российской Федерации).

6.2.1. Рентгеноанатомия кровоснабжения печени

Ангиографический этап является неотъемлемой частью вмешательства. Для того чтобы более полно понимать технику и суть методов интервенционной радиологии, обратимся к рентгеноанатомии и особенностям кровоснабжения печени.

Нужно постоянно иметь в виду, что:

- паренхима печени имеет двойное афферентное кровоснабжение: артериальное и портальное;

- нормальная паренхима печени на 75% кровоснабжается из системы портальной вены;

- артериальная кровь кровоснабжает, в первую очередь, эпителий желчных протоков. При появлении в ткани печени опухолевых очагов их кровоснабжение на 95% осуществляется именно из системы печеночных артерий;

- таким образом, выключение артериального кровотока, при сохранении кровотока по воротной вене (отсутствие тромбоза), даже для больших зон (сегмент или доля) редко имеет клинические последствия.

Печеночная артерия, как правило, отходит от чревного ствола непосредственно под медиальной дугообразной связкой диафрагмы, на уровне Th12—L1. Типичным кровоснабжением печени принято считать тот вариант, когда общая печеночная артерия дает ветви в виде гастродуоденальной артерии и затем, продолжаясь как собственно печеночная артерия, делится на правую и левую печеночные артерии. Средняя печеночная артерия чаще всего отходит от левой печеночной артерии, однако возможны варианты отхождения от собственной или правой печеночной артерии. Правая желудочная артерия берет свое начало от общей или левой печеночной артерии, реже от гастродуоденальной, средней или правой печеночной артерии. Пузырная артерия является ветвью правой печеночной артерии, но может отходить от любой ветви общей печеночной артерии.

На сегодняшний момент идентифицированы и описаны около 110 вариантов артериального кровоснабжения печени — очевидно, что это необходимо иметь в виду, выполняя ангиографическое исследование. Некоторые артериальные вариации

ции согласно классификации N. Michels 1995 г.:

- типичная анатомия, описанная ранее;
- замещающая левая печеночная артерия отходит от левой желудочной артерии;
- замещающая правая печеночная артерия отходит от верхней брыжеечной артерии;
- сочетание 2 и 3 типов;
- добавочная левая печеночная артерия, отходящая от левой желудочной артерии;
- добавочная правая печеночная артерия, отходящая от верхней брыжеечной артерии;
- сочетание 5 и 6 типов;
- добавочная левая печеночная артерия и замещающая правая печеночная артерия;
- общая печеночная артерия может отходить от верхней брыжеечной артерии или непосредственно от аорты.

Иногда собственно печеночная артерия делится на правую и левую ветви до отхождения гастродуоденальной артерии.

6.2.2. Печеночная внутриартериальная химиотерапия

Целью процедуры является повышение концентрации химиопрепарата в ткани опухоли при снижении общих системных эффектов химиотерапии. Такая химиотерапия может быть осуществлена после хирургической или чрескожной установки катетеров, связанных с подкожными портами, либо повторяющейся чрескожной катетеризации.

Основным показанием к процедуре является нерезектабельный первичный или метастатический рак печени без

поражения других органов. Противопоказания же носят относительный характер: отсутствие гистологического подтверждения опухоли, выраженное нарушение функциональных резервов печени.

6.2.3. Трансартериальная эмболизация (ТАЭ)

Впервые метод был применен в 1974 году D. Doyon и соавторами. Процедура осуществляется в сотрудничестве с анестезиологом, так как артериальная эмболизация может быть резко болезненной и длительной процедурой. Резкие движения, связанные с болью, могут помешать продолжению интервенции. Седацию необходимо выполнять в ангиографической операционной.

Необходим тщательный анализ данных КТ для оценки сосудистой анатомии артерий, портальной и печеночных вен (анатомические варианты) и состояния печеночной паренхимы.

Каждой эмболизации должна предшествовать селективная катетеризация с целью определения ангиоархитектоники, изучения патологических сосудов и для обнаружения возможных артерио-портальных или печеночных артерио-венозных фистул. Локализация катетера в устье чревного ствола и верхней брыжеечной артерии позволяет выполнить быструю селективную катетеризацию печеночных артерий. В случае затруднения или в случае наличия стеноза боковая проекция может помочь в селективной катетеризации.

Обычно процедура начинается с селективной катетеризации верхней брыжеечной артерии, что позволяет обнаружить или подтвердить ветви, отходящие от правой печеночной артерии, и подтвердить проходимость воротной вены, оценить направление тока крови. Селективная катетеризация чревного

ствола позволяет оценить ангиоархитектонику его конечных ветвей. Катетеризация общей печеночной артерии позволяет оценить локализацию гастродуоденальной артерии, циркуляцию тока крови и в конечном счете позволяет визуализировать пузырьную артерию.

Для выполнения максимально эффективной и щадящей эмболизации, после селективной катетеризации диагностическим катетером, имеет смысл выполнить суперселективную катетеризацию артерий, кровоснабжающих опухолевый узел, микрокатетром. Тип эмболизационного агента, а также точка установки катетера непосредственно перед эмболизацией зависят от показаний и рентгеноанатомии у конкретного пациента.

При эмболизации опухоли прежде всего необходима окклюзия шунтирующих ветвей для предотвращения нецелевой эмболизации здоровых органов и тканей, в частности — в области гастродуоденальной артерии.

После каждой печеночной артериальной эмболизации осуществляется морфологический, КТ- или МРТ-контроль; частота зависит от показаний и диагноза. Последующая стратегия определяется по результатам предыдущих исследований.

Основным побочным эффектом методики является постэмболизационный синдром, который включает в себя:

- боль в правой половине живота (чаще связанную с ишемией участков нормальной паренхимы);
- диспепсический синдром (тошнота, рвота);
- лихорадку, обычно в пределах 38 градусов;
- изменения клинических и биохимических анализов крови;
- реже: парез кишечника, повышение артериального давления.

6.2.4. Химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА)

Методика представляет собой сочетание химиотерапии и эмболизации печеночной артерии. Окклюзия ветвей артерии может выполняться после или одновременно с введением химиопрепарата. Дополнительная эмболизация с различными агентами позволяет увеличить объем очага ишемии в опухоли, время контакта химиопрепарата с опухолевыми клетками, а также длительность внутриклеточного нахождения препарата. Методологические приемы принципиально не отличаются от таковых при ТАЭ. Внутривартериальная химиоэмболизация оптимизирует использование эмболизата и/или химиопрепаратов для лечения опухолей печени, тем самым уменьшая системные побочные эффекты и щадя невовлеченную паренхиму печени.

Масляная химиоэмболизация (МХЭ, липиодол-химиоэмболизация)

Более старый и часто используемый метод лечения опухолевой патологии печени в Азии и Японии. Цитотоксические препараты эмульгируют с масляным контрастным препаратом, например липиодолом, прежде чем вводить, затем селективно доставляют в опухолевые артерии, после чего выполняют их окклюзию. Эмульсия с липиодолом и эмболизация увеличивает время контакта препаратов с эндотелием, что позволяет увеличить концентрацию препарата (с коэффициентом до $\times 100$).

После внутривартериального введения масляный химиоэмболизат попадает как в опухолевую, так и в здоровую ткань, разделяясь в сосудах на мелкие жировые капли и окклюдировав сосуды опухоли, поскольку вязкость масляной эмульсии в 2,5 раза повышает вязкость крови. Артериальные сосуды здоровых

тканей, благодаря наличию в них мышечного слоя, обеспечивают продвижение и быстрое выведение масляного контрастного препарата и освобождение сосудов. Выведение масляного химиоэмболизата из патологических опухолевых сосудов затрудняется вследствие их хаотичного строения и отсутствия мышечного слоя, что и приводит к достижению лечебного эффекта, позволяя суспензии масляного контраста и цитостатика избирательно задерживаться только в ткани злокачественного новообразования и постепенно выделять лекарственный препарат непосредственно в ткани опухоли. То есть суспензия служит депо цитостатика, что позволяет поддерживать относительно высокие концентрации последнего в опухоли на протяжении нескольких часов.

Наиболее часто терапия осуществляется с доксорубицином или вариантами сочетания доксорубицина с другими противоопухолевыми препаратами. Использование препаратов должно четко соответствовать рекомендациям по лечению конкретной нозологии. Объем липиодола должен учитывать размер опухоли, а также ее васкуляризацию. Для окклюзии опухолевых сосудов используются рассасывающие желатиновые губки или полимерные микрочастицы.

К сожалению, масляная химиоэмболизация позволяет обеспечивать лишь недолговременное воздействие высоких концентраций химиопрепарата на опухолевую ткань, при этом не исключая системного токсического влияния химиопрепаратов на организм, так как пиковая концентрация химиопрепарата в системном кровотоке при МХЭ достигается уже через 4 часа. Также при выполнении масляной эмболизации (особенно при расчете объема масляного контрастного препарата) необходимо помнить о риске масляной эмболии легочной артерии и сосудов головного мозга.

Химиоэмболизация насыщаемыми частицами

Более современной методикой для проведения ХЭПА является эмболизация с использованием насыщаемых микросфер. Впервые суперабсорбирующий полимер был получен и изучен доктором S.Nogi в 1990 году в Японии. Получившееся соединение, как выяснилось, обладало уникальными абсорбирующими свойствами — способностью к абсорбции вещества более чем в 500 раз больше собственного удельного веса. Доктор Nogi попробовал применять данные частицы для доставки в очаг болезни цитостатических препаратов, одновременно сочетающихся в одном эмболизирующем агенте, как способность к созданию депо химиопрепарата, так и способность к дистальной окклюзии артерий опухоли.

Именно физико-химические свойства носителя обеспечивают преимущества химиоэмболизации микросферами перед другими методиками:

- избирательное воздействие только на опухолевую ткань;
- долговременный контакт химиопрепарата с опухолью;
- минимальные концентрации химиопрепарата в системном кровотоке;
- возможность вводить одномоментно большие дозы химиопрепарата;
- ишемизация опухолевой ткани посредством перекрытия кровотока микросферами.

На сегодня в РФ зарегистрированы два типа микросфер, насыщаемых цитостатиком: NeraSphere™ производства фирмы MeritMedical (США) и LifePearl производства фирмы Terumo (Япония).

В зависимости от свойств полимера лекарственный препарат может загружаться по всему объему микросферы или только на ее поверхности. Сферическая форма микросфер поз-

воляет точно выбрать необходимый размер частиц, при этом полное совпадение диаметров микросфер и просветов соответствующих сосудов в месте окклюзии обеспечивает максимально эффективную эмболизацию.

Курс химиоэмболизации микросферами (а именно выбор типа, размера микросфер, противоопухолевого препарата, количества процедур, общий объем химиоэмболизата) назначается по усмотрению интервенционного радиолога (эндоваскулярного хирурга) и зависит от диагноза, а также от эффективности предыдущего лечения. Имеющиеся в настоящее время данные показывают, что использование нагруженных лекарством микросфер обеспечивает эффективную, устойчивую и контролируемую доставку лекарства при низком системном токсическом воздействии. При этом химиоэмболизация микросферами, нагруженными цитостатическими препаратами, значительно реже вызывает осложнения и тяжелые нарушения в организме пациента как во время, так и после проведения процедуры, демонстрируя хорошие показатели как выживаемости, так и качества жизни пациентов.

Неoadьювантная химиоэмболизация перед трансплантацией является широко распространенной методикой, но ее воздействие с точки зрения долгосрочного выживания не доказано (благоприятные последствия для опухолей размерами более 5 см). Ее применение показано при риске выбывания пациента из листа ожидания трансплантации в качестве bridge-терапии.

Показания

Основным показанием к рассмотренным методикам, как было указано ранее, является наличие нерезектабельного первичного или метастатического рака печени без поражения других органов.

Расшифруем это понятие:

- как паллиативная терапия злокачественной опухоли с целью продлить жизнь больного и улучшить качество жизни (купи-рование болевого синдрома), а также в случае рецидива про-оперированного процесса. Оптимальный результат наблю-дается при поражениях от 3—4 до 8—10 см в диаметре, без внутрисосудистого или внепеченочного распространения, у бессимптомных пациентов, с сохраненной функцией печени;
- лечение резектабельного поражения у больных, которым не может быть выполнено хирургическое лечение в связи с вы-раженной сопутствующей патологией.

Противопоказания:

- отсутствие гистологического подтверждения злокачествен-ного поражения печени;
- более 50—70% объема печени занимает опухолевый про-цесс;
- метастазы и/или внепеченочное распространение процесса;
- цирроз Чайлд-Пью С (некоторые варианты индивидуально обсуждаются, в зависимости от функционального состояния резервов печени);
- при непроходимости желчных протоков требуется предва-рительная установка дренажа;
- тромбоз портальной вены является относительным проти-вопоказанием: классически, по крайней мере, 4 притока портальной вены должны быть визуализированы при несе-лективной эмболизации; в противном случае должна выпол-няться селективная химиоэмболизация без использования дополнительной окклюзии артерий. Объем и степень риска инфаркта паренхимы зависит от нескольких характеристик, в частности от степени тромбоза (контралатеральный или на той же стороне, дистальный или проксимальный).

Так, при ХЭПА следует использовать менее агрессивный эмболизат, что может быть более безопасно. В случае сброса по артерио-портальному шунту необходима окклюзия шунта или дренажной вены, когда это возможно.

Уточним некоторые противопоказания:

— для ангиографии: невозможность эндоваскулярной навигации, аллергические реакции на контраст;

— для химиотерапии: лейкопения и почечная и/или сердечная недостаточность;

— для химиоэмболизации: цирроз Чайлд С, билирубин > 34 ммоль/л, АСТ превосходит 100 МЕ/л, печеночная энцефалопатия;

— в качестве адъювантной терапии: после резекции эмболизация продлевает выживаемость и уменьшает количество рецидивов; такие же результаты были получены в рандомизированных исследованиях по использованию радиоактивного йода после резекции.

Осложнения можно разделить на 2 группы - технические и токсические, а также внутри- и внепеченочные:

— печеночная или полиорганная недостаточность, обусловленная обширным некрозом опухоли, а впоследствии — выраженной интоксикацией;

— абсцедирование или разрыв опухоли;

— гормональный криз при эмболизации метастазов нейроэндокринных опухолей;

— абсцесс печени;

— острый холангит;

— острый ишемический холецистит, гастродуоденит, панкреатит, инфаркт селезенки при попадании эмболизата в пузырную, гастродуоденальную артерии, чревный ствол, вплоть до перфорации полого органа (при нецелевой эмболизации);

— инфекционные осложнения — гораздо чаще в случае имеющих билио-кишечных анастомозов;

— сепсис.

С целью снижения всех подобных рисков следует максимально увеличить количество суперселективных эмболизаций.

6.2.5. Радиоэмболизация

Обычные методы лучевой терапии при неоперабельных опухолях печени имеют свои пределы, прежде всего потому, что печень имеет очень низкую терпимость к облучению. Кроме внутриартериального введения радиоэмболизата пропагандируется доставка высоких доз в саму строму опухоли, что позволяет защитить оставшуюся часть печени. Метод радиоэмболизации построен на сочетании селективной лучевой терапии и эмболизации питающих опухоль артерий.

Данный метод подразумевает наличие дополнительных условий, характерных для использования радиоактивных веществ.

Основными вариантами радиоэмболизации являются:

1. Эмболизация с использованием микросфер, содержащих иттрий-90: обладающих В-активностью с периодом полураспада 64 часа. Используются для лечения неоперабельных форм ГЦР, метастазов колоректального рака и метастазов эндокринных опухолей. На сегодня в мире доступно несколько вариантов радиоэмболизата (glass-based, TheraSphere; resin-based, SIR Spheres), содержащих иттрий-90. Данный метод является альтернативным вариантом лечения для пациентов с опухолями BCLC-B. Радиоэмболизация также может быть использована у пациентов с более тяжелой стадией — BCLC-C и

при наличии тромбоза портальной вены. Противопоказанием к проведению радиоэмболизации является сброс эмболизата в легкие — более 15% — или в органы желудочно-кишечного тракта — более 5%. Осложнения, как правило, связаны с попаданием микросфер в здоровые органы и укладываются в картину лучевых поражений.

2. Процедура региональной лучевой терапии представляется технически сложной и требует тщательного соблюдения мер радиационной безопасности, специального оснащения рентгеноперационной и наличия полного спектра диагностических и лечебных методик в учреждении, которое собирается заниматься выполнением данного метода лечения. Кроме того, цена радиоизотопов достаточно высока. При решении этих вопросов процедура радиоэмболизации может стать одним из наиболее эффективных методов лечения новообразований печени.

Комбинированная терапия

Большими перспективами обладают комбинации применения эндоваскулярной терапии совместно с другими методиками:

- в комбинациях с системной терапией (в том числе с применением таргетных препаратов);
- как первый этап хирургического лечения;
- для подготовки к проведению РЧА.

Вопрос комбинированного применения данных методов является наиболее исследуемым на сегодняшний день, но пока не имеет достаточной доказательной базы.

6.3. Аблятивные методики (радиочастотная, микроволновая и криоабляция)

Широко используется для паллиативного лечения ГЦР или перед трансплантацией печени. Процедура выполняется под контролем УЗИ и/или КТ, а также во время лапароскопических и открытых хирургических вмешательств. Эти методики имеют больше ограничений, чем химиоэмболизация, но позволяют достичь радикального результата. Показания: неоперабельный ГЦР в сочетании с резекцией печени в период ожидания трансплантации; рецидивы после резекции печени и/или РЧА солитарных единичных опухолевых узлов (один узел до 5 см в диаметре или три узла до 3 см в диаметре). В таких случаях удается достичь некроза всех очагов. При большем распространении процесса достижение подобного результата маловероятно.

Таблица 8
Показатели частоты полных некрозов
в зависимости от размера опухоли

Диаметр опухоли, см	Частота полных некрозов, %
Менее 2,5	90
2,5–3,5	70–90
3,5–5	50–70
Более 5	Менее 50

Методы не показаны при множественном поражении, при больших размерах опухоли (> 5 см в диаметре), декомпенсированном циррозе (Child-Pugh C), внепеченочных проявлениях заболевания, наличии портального шунта, несмещаемом прилежании опухолевого узла к органам и крупным желчным

протокам. Абсолютными противопоказаниями являются наличие искусственного водителя ритма и неконтролируемое нарушение свертываемости крови (количество тромбоцитов менее 50 000/м, коэффициент протромбинового времени менее 50%).

Выполнение абляции состоит из пяти отдельных последовательных этапов: планирование, прицеливание, мониторинг и контроль эффективности лечения. Планирование абляции первичных и метастатических образований в печени основывается на потенциальной возможности оператора ввести электрод в центр опухолевого очага. В настоящее время применяются три способа абляций: чрескожно, лапароскопически и из лапаротомного доступа (изолированно и как дополнение к резекции печени, перевязке или эмболизации ветви воротной вены, установке интраартериального порта для регионарной химиотерапии). Наиболее распространен чрескожный метод абляции под контролем УЗИ ввиду его малой инвазивности и экономической эффективности. В ряде случаев чрескожная абляция может быть осуществлена под местной анестезией в течение одного дня в амбулаторных условиях. При необходимости проведения длительной интервенции или нескольких сеансов абляции прибегают к нейролептаналгезии, эпидуральной анестезии или наркозу. Немаловажным преимуществом чрескожного метода является возможность его неоднократного повторного применения через небольшие временные промежутки. Существенный недостаток — невозможность оценки опухолевого процесса в печени, наблюдения за ходом манипуляции *adoculus* и корректировки дальнейшей лечебной тактики с учетом выявленных особенностей.

Больным с высоким риском кровотечений вследствие тяжелой коагулопатии, с крупными (более 4–5 см) поверхност-

ными очагами, расположенными в тесной близости с другими внутренними органами и узлами при локализации в СI, С IVa, CVIII, необходим лапароскопический или открытый доступ. Использование лапароскопического метода дает возможность выполнения контактного интраоперационного УЗИ лапароскопическим датчиком. По информативности такое исследование превосходит чрескожное и позволяет выявить ранее не диагностированные очаги. С его помощью можно также визуально контролировать процесс абляции поверхностно расположенных очагов.

Осуществление абляции из лапаротомного доступа рекомендуется при наличии множественных образований, а также их локализации рядом с крупными кровеносными сосудами и желчными протоками. Прицеливание и позиционирование РЧ-электрода в опухоли может быть выполнено при помощи УЗИ и КТ.

6.4. Лекарственная терапия гепатоцеллюлярного рака

В настоящее время единственным одобренным таргетным препаратом для лечения ГЦР является сорафениб (Нексавар), относящийся к группе мультикиназных ингибиторов тирозинкиназ. Сорафениб является препаратом с низкомолекулярной массой и высокой биодоступностью. Механизм его действия заключается в блокировании сигнального каскада опухолевой клетки. Он воздействует на два главных патологических пути, участвующих в канцерогенезе. Сорафениб блокирует ангиогенез (VEGFR-2 и PDGFR) и клеточную пролиферацию, за счет ингибирования Raf/MEK/ERK-пути происходят усиление апоптоза в опухоли, снижение пролиферативной активности.

Сорафениб — первый таргетный препарат с доказанной способностью увеличивать общую выживаемость (ОВ) по сравнению с плацебо у пациентов с неоперабельным ГЦР. На данный момент уже накоплен большой опыт применения сорафениба при ГЦР в рамках международных клинических исследований и накапливается в реальной практике в РФ.

Эффективность и безопасность сорафениба изучалась в 2 крупных регистрационных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы: SHARP и Азиатско-Тихоокеанское исследование. По результатам представленных исследований (SHARP и Азиатско-Тихоокеанское исследование, GIDEON) сорафениб стал стандартом терапии распространенного ГЦР. Основными показаниями к назначению препарата при ГЦР являются распространенный или метастатический процесс, не подлежащий оперативному и/или интервенционно-радиологическому лечению (абляция, химиоэмболизация), либо при прогрессировании после локального лечения. Важнейшим условием проведения противоопухолевой системной терапии является клинически стабильная сопутствующая патология:

- объективное состояние по шкале ECOG = 0–2;
- Child-Pugh A / B;
- показатели крови:
 - общий билирубин $< 1,5 \times \text{ВГН}$ мкмоль / л;
 - АСТ / АЛТ < 5 лимитов верхней границы нормы (ВГН);
 - МНО $< 1,7$;
 - тромбоциты $> 40 \times 10^9$ / л (только для терапии сорафенибом!);
 - нейтрофилы $> 1,0 \times 10^9$ / л;
 - креатинин $< 1,5$ ВГН;

-
- альбумин > 28 г / л;
 - нет электролитных нарушений.

В ряде случаев лечение возможно и при исходно нарушенной функции печени (Чайлд-Пью В, не более 7 баллов) при адекватной сопутствующей терапии осложнений цирроза печени (асцит, гипоальбуминемия, портальная гипертензия). Опухолевый тромбоз магистральных сосудов (чаще воротной вены и/или ее внутripеченочных ветвей) не является противопоказанием к лечению сорафенибом.

Начальная суточная доза препарата — 800 мг, в случае ГЦР при циррозе СР В и для ослабленных пациентов — 400 мг/сут., при удовлетворительной переносимости возможна эскалация до 800 мг. При развитии выраженной (\geq II степени) специфической токсичности доза может быть снижена до 600/400/200 мг. При развитии токсичности III—IV степени необходим перерыв в приеме препарата и активная симптоматическая терапия. При уменьшении токсичности < II степени сорафениб возобновляется в редуцированной дозе и на фоне симптоматической терапии. При признаках токсичности лечения сорафенибом в дозе 200 мг через день — отмена терапии. Терапия при прогрессировании ГЦР после трансплантации печени (на фоне иммуносупрессивной терапии) сопровождается более выраженной токсичностью: назначается сорафениб в начальной дозе — 400 мг/день, при удовлетворительной переносимости — эскалация до 600—800 мг/ день.

Системная химиотерапия не является стандартом лечения, но может обсуждаться и быть предложена отдельным кандидатам для системного лечения, если нет других вариантов. Цитотоксическая химиотерапия ГЦР эффективна в ~20% случаев, не увеличивает продолжительности жизни; в ряде случаев может рассматриваться в качестве лечебной опции у

больных ГЦР без цирроза. Применяются антрациклин- /платиносодержащие режимы в сочетании с фторпиримидинами, гемцитабином.

В исследованиях второй линии терапии ГЦР у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне терапии сорафенибом общая выживаемость в группе плацебо составляет около 8 месяцев. Таким образом, имеется выраженная необходимость в поиске эффективной системной терапии ГЦР, особенно после терапии сорафенибом. Основываясь на результатах исследования II фазы регорафениба (Стиварга), продемонстрировавшего противоопухолевую активность и приемлемую переносимость препарата, было решено оценить эффективность и безопасность препарата у пациентов с ГЦР с прогрессированием на фоне терапии сорафенибом.

Клиническая эффективность и безопасность регорафениба (Стиварга) была доказана в исследовании RESORCE: рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы, в котором приняло участие 152 центра в 21 стране, 573 пациента.

Пациенты (573 чел.) были рандомизированы на 2 группы (2:1) для получения регорафениба (160 мг в день перорально в течение 3 недель 4-недельного цикла, n=379) + ОПТ (оптимальная поддерживающая терапия) или плацебо (n=194) + ОПТ.

Терапия продолжалась до прогрессирования, определяемого по критериям mRECIST, клинической прогрессии (статус по шкале ECOG \geq 3 или симптоматическое ухудшение, включая повышение уровня печеночных тестов), смерти или непереносимой токсичности. Оценка ответа опухоли на терапию проводилась каждые 6 недель в течение первых 8 циклов и каждые 12 недель последующей терапии. Терапия могла быть

продолжена после прогрессирования, если врач-исследователь считал, что пациент получит пользу от продолжения терапии.

Медиана общей выживаемости (ОВ) в группе регорафениба составила 10,6 месяца (95% ДИ 9,1—12,1), в группе плацебо — 7,8 месяца (95% ДИ 6,3—8,8), ОР 0,63, $P < 0,0001$. Достоверная разница между группами терапии в отношении общей выживаемости была продемонстрирована во всех изначально определенных подгруппах пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе регорафениба составила 3,1 месяца (95% ДИ 2,8—4,2), в группе плацебо — 1,5 месяца (95% ДИ 1,4—1,6). Достоверная разница между группами терапии также была продемонстрирована для всех подгрупп. Данное исследование продемонстрировало, что применение препарата регорафениб (Стиварга) клинически значимо (на 37%) увеличивает общую выживаемость пациентов с ГЦР, которые прогрессировали на терапии сорафенибом. Это было продемонстрировано во всех предварительно определенных подгруппах пациентов, как и улучшение выживаемости без прогрессирования, время до прогрессирования и показатели объективного ответа. Профиль безопасности регорафениба в данном исследовании соответствует профилю безопасности, продемонстрированному данным препаратом при других злокачественных опухолях ЖКТ. Не было выявлено никаких новых нежелательных явлений.

(В настоящее время данное показание еще не зарегистрировано в РФ, планируется регистрации в 2018 году.)

6.5. Лучевая терапия гепатоцеллюлярного рака

Вопрос лечения больных с вовлечением в опухолевый процесс воротной вены или нижней полой вены является дис-

кутабельным. Для отдельных больных (большой солитарный узел с несколькими сателлитами и достаточное количество здоровой ткани печени) изучаются и начинают применяться в клинике следующие методы:

— радиоэмболизация с ^{90}Y , как описано выше, для больных с тромбозом ветвей воротной вены;

— трехмерная лучевая терапия (3D-CRT) 30—60 Гр для больных без цирроза либо с Child-Pugh A циррозом и инвазией нижней полой вены или тромбозом воротной вены;

— стентирование воротной вены с последующей 3D-CRT или химиоэмболизацией для больных с тромбозом воротной вены.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Для проверки усвоенного материала предлагаем ответить на тестовые вопросы:

1. Лабораторная диагностика первичного рака печени основана на обнаружении в сыворотке крови:

Выберите один правильный ответ:

- a) HbS-антигена;
- b) альфа-фетопротеина;
- c) все перечисленное.

2. Размеры печени при первичном раке:

Выберите один правильный ответ:

- a) увеличиваются;
- b) уменьшаются;
- c) не меняются.

3. Из методов рентгенологической диагностики при первичном раке печени наиболее информативным является:

Выберите один правильный ответ:

- a) рентгенография печени;
- b) холангиография;
- c) компьютерная томография.

4. Желтуха при первичном раке печени:

Выберите один правильный ответ:

- a) гемолитическая;
- b) механическая;
- c) паренхиматозная;

d) механическая и паренхиматозная.

5. Печень при первичном раке печени при пальпации имеет консистенцию:

Выберите один правильный ответ:

- a) плотно-эластичную;
- b) плотную;
- c) мягко-эластичную.

6. Странами с наибольшей заболеваемостью первичным раком печени являются:

Выберите один правильный ответ:

- a) страны Африки, Япония, Китай;
- b) Россия, Украина;
- c) Мексика, Канада;
- d) США, Куба.

7. Количество сегментов печени равно:

Выберите один правильный ответ:

- a) двум;
- b) шести;
- c) восьми;
- d) десяти.

8. Нормальная концентрация альфа-фетопротейна в сыворотке крови взрослых (исключая беременных):

Выберите один правильный ответ:

- a) до 15 мкг/л;
- b) 15—150 мкг/л;
- c) до 500 мкг/л.

9. Частота гепатоцеллюлярного рака среди первичных опухолей печени:

Выберите один правильный ответ:

- a) 10—15%;
- b) 30—40%;
- c) 50—60%;
- d) 70—80%.

10. Странами с наименьшими показателями заболеваемости первичным раком печени являются:

Выберите один правильный ответ:

- a) Куба, Испания, Иран, Мексика, Шри-Ланка;
- b) Австралия, Новая Зеландия;
- c) Япония, Китай;
- d) ЮАР.

11. Боли при раке печени носят характер:

Выберите один правильный ответ:

- a) схваткообразный;
- b) опоясывающий;
- c) ноющий;
- d) все перечисленное.

12. Причиной смерти при раке печени являются:

Выберите один правильный ответ:

- a) гепатическая кома;
- b) кровотечение из опухоли или из варикозно расширенных вен пищевода;
- c) кахектическое состояние;
- d) все перечисленное.

13. К макроскопическим формам первичного рака печени относят:

Выберите один правильный ответ:

- a) диффузную;
- b) узловую;
- c) массивную;
- d) все перечисленные.

14. Положительная реакция на альфа-фетопротеин отмечается у больных гепатоцеллюлярным раком:

Выберите один правильный ответ:

- a) в 30—50% случаев;
- b) в 70—90% случаев;
- c) в 100% случаев.

15. Основным методом лечения первичного рака печени является:

Выберите один правильный ответ:

- a) хирургический;
- b) лучевая терапия;
- c) химиотерапия;
- d) комплексный.

16. К эпителиальным опухолям печени относят:

Выберите один правильный ответ:

- a) гепатоцеллюлярный рак;
- b) тератобластому;
- c) саркому.

17. Средняя продолжительность болезни с момента клинической манифестации и до смерти пациента при первичном раке печени составляет:

Выберите один правильный ответ:

- a) 6 месяцев;
- b) 1 год;
- c) 3 года;
- d) 5 лет.

18. Вторичные (метастатические) опухоли составляют среди всех новообразований печени:

Выберите один правильный ответ:

- a) 25%;
- b) 50%;
- c) 75%;
- d) 90%.

Правильные ответы:

1 – b; 2 – a; 3 – c; 4 – b; 5 – b; 6 – a; 7 – c; 8 – a; 9 – d;
10 – a; 11 – c; 12 – d; 13 – d; 14 – b; 15 – a; 16 – a; 17 – a;
18 – d.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO) / Гепатоцеллюлярный рак: клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению. — М., 2010.
2. Онкология. Клинические рекомендации / под ред. М. И. Давыдова. — М.: Издательская группа РОНЦ, 2015. — 680 с.
3. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под редакцией В. М. Моисеенко. — М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2016. — С. 295—298, 524.
4. TNM: Классификация злокачественных опухолей / под ред. Л. Х. Собина и др.; пер. с англ. и научн. ред. А. И. Щёголев, Е. А. Дубова, К. А. Павлов. — М.: Логосфера, 2011. — 304 с.
5. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. — 250 с.
6. Cancer incidence in five continents / D. Forman, F. Bray, D. H. Brewster et al. // Volume X. International Agency for Research on Cancer. — Lyon, France, 2014. — 1365 p.
7. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit et al. // Int. J. Cancer. — 2015. — № 136. — P. 359—386.
8. HCC in cirrhotic livers: double-contrast thin section MRI with pathologic correlation of explanted tissue / B. Bhartia et al. // AJR. — 2003. — № 180. — P. 577—584.
9. Hepatocellular carcinoma: role of unenhanced and delayed phase multi-detector row helical CT in patients with cirrhosis / R. Iannaccone et al. // Radiology. — 2005. — № 234. — P. 460—467.
10. Imaging in the diagnosis, staging, treatment and surveillance of hepatocellular carcinoma / J. Szklaruk et al. // AJR. — 2003. — № 180. — P. 441—454.
11. Pretransplantation diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: value of dual-phase helical CT / C. Vails et al. // AJR. — 2004. — № 182. — P. 1011—1017.
12. Llovet, J. M. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification / J. M. Llovet, C. Brú, J. Bruix // Semin Liver Dis. — 1999. — № 19. — P. 329—338.
13. Llovet, J. M. Prospective validation of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma / J. M. Llovet, J. Bruix. — Hepatology. — 2000 Sep. — № 32 (3). — P. 679—680.
14. Edmondson, H. A. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48900 necropsies / H. A. Edmondson, P. E. Steiner // Cancer. — 1954. — № 7. — P. 462—504.
15. Knox, J. J. Localized and Systemic Approaches to Treating Hepatocellular Carcinoma / J. J. Knox, S. P. Cleary, L. A. Dawson // J. Clin. Oncol. — June 2015. — № 33. — P. 1835—1844.
16. Takayasu, K. Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma over Three Decades: Current Progress and Perspective / K. Takayasu // Jpn J Clin Oncol. — 2012. — № 42 (4). — P. 247—255.
17. Verslype, C. Hepatocellular carcinoma: ESMO—ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / C. Verslype, O. Rosmorduc, P. Rougier // Annals of Oncology. — 2012. — № 23 (Suppl. 7). — P. 41—48.

Учебное издание

Сергей Михайлович Демидов
Денис Александрович Демидов
Владислав Владимирович Петкау
Андрей Владимирович Тарханов
Светлана Алексеевна Лан
Андрей Владимирович Алексейцев

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК

Учебное пособие

ISBN 978-5-89895-845-9

*Редактор Е. Бортникова
Корректор Л. Моисеева
Дизайн, верстка И. Дзигунова*

Оригинал-макет подготовлен:
Издательство УГМУ
г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, каб. 310
Тел.: (343) 214-85-65
E-mail: pressa@usma.ru

Подписано в печать 29.01.2018. Формат 60*90/16
Бумага офсетная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 3,37
Тираж 100 экз. Заказ № 2

Отпечатано в типографии «ЮНИКА»
620074, Екатеринбург, ул. Тургенева, 13, оф. 1319
Тел.: 295-61-10, printbook.su