

БРЕДЕР В. В., ПАТЮТКО Ю. И., ПЕРЕГУДОВА М. В., КОСЫРЕВ В. Ю.,
 КУДАШКИН Н. Е., РОМАНОВА К. А., ЛАКТИОНОВ К. К.
 BREDER V. V., PATIUTKO Y. I., PEREGUDOVA M. V., KOSIREV V. Y.,
 KUDASHKIN N. E., ROMANOVA K. A., LAKTIONOV K. K.

Сравнительный анализ современных систем стадирования гепатоцеллюлярного рака – TNM/AJCC, CUPI, CLIP и BCLC в российской онкологической практике. Опыт Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина

Comparative analysis of the modern staging systems of hepatocellular carcinoma – TNM/AJCC, CUPI, CLIP and BCLC from everyday clinical practice in Russia. The experience of Russian Oncological Scientific Center n.a. N. N. Blokhin

Цитирование: BREDER V. V., PATIUTKO Y. I., PEREGUDOVA M. V., KOSIREV V. Y., KUDASHKIN N. E. et al. Comparative analysis of the modern staging systems of hepatocellular carcinoma – TNM/AJCC, CUPI, CLIP and BCLC from everyday clinical practice in Russia. The experience of Russian Oncological Scientific Center n.a. N. N. Blokhin. *Malignant Tumours* 2016; 2: 28–36.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–2–28–36

Резюме

Цель исследования: сравнить прогностическую и практическую ценность современных международных систем стадирования гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) в российской популяции.

Материалы и методы: ретроспективно проведено стадирование 380 случаев ГЦР, наблюдавшихся в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ с 2006 по 2015 гг.

Результаты: медиана наблюдения составила 16,5 мес. При однофакторном анализе все системы стадирования ГЦР обладают достоверной прогностической значимостью: TNM/AJCC ($p < 0,0001$; ОР 1,294 95% ДИ 1,207–1,398); BCLC ($p < 0,0001$; ОР 1,782 95% ДИ 1,518–2,093); CLIP ($p < 0,0001$; ОР 1,777 95% ДИ 1,565–2,017); CUPI ($p < 0,0001$; ОР 2,537 95% ДИ 1,985–3,234). TNM/AJCC обладает прогностической значимостью только при ранних стадиях ГЦР, различие кривых ОВ между другими стадиями недостоверно. Многофакторный анализ подтвердил независимую прогностическую значимость индекса CUPI

Abstract

Aims: to explore the prognostic and practical utility of several internationally validated hepatocellular cancer (HCC) staging systems for Russian patient's cohort.

Methods: retrospective trial of 380 HCC cases referred to Russian Cancer Research center n.a.N.N.Blokhin from Jan 2006 till Dec 2015.

Results: median follow-up duration was 16,5 months. All HCC staging systems showed statistical significance for prognosis by univariate analysis: TNM/AJCC ($p < 0,0001$; HR1,294; 95% CI 1,207–1,398); BCLC ($p < 0,0001$; HR1,782; 95% CI 1,518–2,093); CLIP ($p < 0,0001$; HR1,777; 95% CI 1,565–2,017); CUPI ($p < 0,0001$; HR2,537; 95% CI 1,985–3,234). Significant survival difference was found across groups of early and late TNM/AJCC stages only. At multivariate analysis, prognosis was independently predicted by CUPI (HR1,512, $p = 0,004$), CLIP (HR1,392, $p < 0,0001$) and BCLC (HR1,337, $p = 0,001$) for Russian patient's cohort.

(OP 1,512, $p=0,004$), CLIP (OP 1,392, $p<0,0001$) и стадии BCLC (OP 1,337, $p=0,001$) в российской когорте больных ГЦР.

Заключение: стадирование ГЦР по классификации BCLC обладает очевидной прогностической и практической ценностью в российской популяции больных ГЦР. Учитывая технические сложности стадирования по CUPI и CLIP, классификация BCLC и определение функционального статуса печени (Child-Pugh) должны быть обязательным дополнением при стадировании печеночно-клеточного рака по TNM/AJCC.

Conclusions: the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) system was shown to have excellent discrimination of survival in patients with HCC and had a practically meaningful for Russian HCC patient's cohort staging. BCLC staging and Child-Pugh-driven liver function assessment have to be obligatory supplement to TNM/AJCC in HCC diagnosis.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

гепатоцеллюлярный рак; стадирование по TNM/AJCC, BCLC, CUPI, CLIP

KEY WORDS

hepatocellular carcinoma; TNM, BCLC, CUPI, CLIP

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Бредер Валерий Владимирович – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения клинических биотехнологий (хирургическое отделение № 13 торако-абдоминального отдела) НИИ клинической онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, e-mail: vbreder@yandex.ru

Патютко Юрий Иванович – д.м.н., профессор, заведующий отделением опухолей печени и поджелудочной железы НИИ клинической онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, e-mail: danil-p@mail.ru

Перегудова Марина Валерьевна – к.м.н., младший научный сотрудник отделения клинических биотехнологий (хирургическое отделение № 13 торако-абдоминального отдела) НИИ клинической онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, e-mail: m_cherkasova@mail.ru

Косырев Владислав Юрьевич – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, e-mail: vkosirev@mail.ru

Кудашкин Николай Евгеньевич – к.м.н., научный сотрудник отделения, к.м.н., отделение опухолей печени и поджелудочной железы НИИ клинической онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, e-mail: dr.kudashkin@mail.ru

Романова Ксения Александровна – научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, e-mail: luxenia@gmail.com

Лактионов Константин Константинович – д.м.н., заведующий отделением клинических биотехнологий (хирургическое отделение № 13 торако-абдоминального отдела) НИИ клинической онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: lkoskos@mail.ru

CONTACT INFORMATION

Breder Valeriy Vladimirovich – MD, PhD, FSBI “Russian Oncological Scientific Center n.a. N. N. Blokhin”, Dept. of Clinical Biotechnologies; e-mail: vbreder@yandex.ru

Patiutko Yury Ivanovich – MD, PhD, DSc, Professor, FSBI “Russian Oncological Scientific Center n.a. N. N. Blokhin”, Dept. of the Liver and Pancreas tumors; e-mail: danil-p@mail.ru

Peregudova Marina Valerievna – MD, PhD, FSBI “Russian Oncological Scientific Center n.a. N. N. Blokhin”, Dept. of Clinical Biotechnologies; e-mail: m_cherkasova@mail.ru

Kosirev Vladislav Yurievich – MD, PhD, DSc, Professor, FSBI “Russian Oncological Scientific Center n.a. N. N. Blokhin”, Lab. of interventional radiology; e-mail: vkosirev@mail.ru

Kudashkin Nikolay Evgenievich – MD, PhD, FSBI “Russian Oncological Scientific Center n.a. N. N. Blokhin”, Dept. of the Liver and Pancreas tumors; e-mail: dr.kudashkin@mail.ru

Romanova Ksenia Aleksandrovna – FSBI “Russian Oncological Scientific Center n.a. N. N. Blokhin”, Dept. of diagnostic radiology; e-mail: luxenia@gmail.com

Laktionov Konstantin Konstantinovich – MD, PhD, DSc, FSBI “Russian Oncological Scientific Center n.a. N. N. Blokhin”, Dept. of Clinical Biotechnologies; e-mail: lkoskos@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) находится на пятом месте по онкологической заболеваемости в мире, и этот показатель постоянно растет [1]. Основные факторы прогноза исходов ГЦР относятся к сохранности печеночной функции (альбумин и билирубин плазмы, протромбиновое время), распространенности опухолевого процесса (количество и размеры опухолевых узлов, сосудистая инвазия, внепеченочные проявления) и объективному статусу пациента. На сегодня, по меньшей мере, уже девять систем стадирования было предложено для оценки прогноза ГЦР [2].

Известные системы стадирования формировались на основании больших национальных ретроспективных анализов, различавшихся, в первую очередь, по спектру привходящих этиопатогенетических факторов риска ГЦР. Каждая из систем по-разному оценивала значение того или иного фактора прогноза, его вес в системе прогноза и степень взаимозависимости опухолево-ассоциированных факторов, вариантов и выраженности фоновой патологии печени и других параметров здоровья пациента [3].

Отчетность по статистике злокачественных новообразований в Российской Федерации, в том числе и для ГЦР, предполагает использование только системы TNM [4]. Упрощенная классификация ГЦР представлена в 7-м издании Американского Объединенного Комитета по Раку (AJCC: American Joint Committee in Cancer) в Руководстве по стадированию злокачественных опухолей (Cancer Staging Manual) [5].

Первая классификация ГЦР, разработанная Okuda (1985 г.), включала долю (процент) опухолевого поражения печени и маркеры функциональной состоятельности печени – асцит, уровень альбумина и билирубина [6], при этом не учитывала характер внутри- и внепеченочного распространения опухоли [7].

При ретроспективном анализе итальянские исследователи выделили 5 независимых факторов прогноза (класс цирроза Child – Pugh, размер и количество очагов, наличие тромбоза воротной вены (ТВВ) и уровень альфа-фетопротеина (АФП) плазмы) и разработали систему стадирования ГЦР на основании суммы баллов CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) [8]. Ретроспективные исследования в Канаде, Японии и Европе подтвердили прогностическую значимость CLIP [9], но в крупном анализе (n=906) из Китая CLIP показала очень слабую корреляцию с выживаемостью [10]. Возможно, подобное расхождение объясняется доминированием в азиатском регионе хронического вирусного гепатита В (ХВГ В), как фактора риска ГЦР, тогда как в европейских странах, Японии и Канаде преобладает хронический вирусный гепатит С (ХВГ С).

Индекс CUPi (Chinese University Prognostic Index) [10] складывается из оценки уровней билирубина, АФП, ЩФ,

асцита и распространенности опухолевого процесса по классификации TNM (5 издание), а также наличия/отсутствия клинических симптомов опухоли на момент выявления заболевания.

Разработанные системы стадирования ГЦР в большинстве своем не лишены недостатков по причине неполного учета всех четырех главных факторов, значимых для прогноза ГЦР: стадии опухолевого процесса, функционального состояния печени, ОС больного и предполагаемой эффективности лечения. Наиболее полно эти параметры учтены в Барселонской системе стадирования ГЦР, или BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer, или Барселонская классификация), предложенной советом экспертов по ГЦР в 1999 г. на основании анализа данных нескольких когортных и рандомизированных контролируемых исследований [11]. BCLC используется международными ассоциациями по лечению рака печени – EASL [12] и AASLD при лечении ГЦР [13].

Используя данные о распространенности опухолевого процесса, функциональной состоятельности печени, ОС больного (шкала ECOG) и симптомах ГЦР, «Барселонская» классификация разделяет пациентов на пять стадий болезни (от «0» стадии – очень ранней, и «А» – ранней, до стадии «D» – терминальной). Кроме того, система BCLC связывает эти состояния болезни с оптимальными лечебными стратегиями и прогнозом опухолевого процесса. На вариант выбора лечения влияют билирубин, портальная гипертензия, наличие опухолево-ассоциированных симптомов и объективное состояние (шкала ECOG), а также выраженность функциональных нарушений печени (класс Child-Pugh). В BCLC заложена концепция миграции стадии: внутripеченочное прогрессирование после радикального оперативного лечения или аблации повышает стадию с, например, BCLC A до BCLC B или C. BCLC – хороший инструмент оценки рисков, широко используется в клинических исследованиях. Но в азиатском регионе она имеет ограниченное применение, так как в странах Азии преобладает ГЦР на фоне ХВГ В, часто без цирроза и значимых функциональных нарушений печени.

Классификация Child – Pugh (C-P) была разработана и используется для оценки выраженности цирроза печени [14]. Поскольку система C-P не учитывает характеристик опухоли, при ГЦР она имеет прикладное значение, но чрезвычайно важна для оценки перспектив выживаемости, ассоциированных с циррозом. Поэтому при формулировании диагноза ГЦР обязательно подтверждение/исключение факта цирроза и его актуальное стадирование по классификации C-P. Функциональный класс печени по C-P, безотносительно степени выраженности фиброза и цирроза, рассматривается либо как единый компонент систем стадирования ГЦР, либо частично с учетом его составляющих (альбумин, билирубин).

Анализ этиологических факторов риска в российской когорте больных ГЦР (Бредер В.В., 2016 г., в печати) выявил существенное отличие российской структуры основных факторов риска ГЦР: при сопоставимом числе ХВГ В (27,6%), ХВГ С (30%), гепатит ТТV (3,8%), существенное место занимают метаболические факторы (17,4%), меньше ожидаемого – алиментарно-токсической природы (алкоголь – 8,7%) и без фоновой патологии печени – 15,5% случаев. Для выявления наилучшего варианта проведен сравнительный анализ общепринятых вариантов стадирования ГЦР в российской популяции больных.

Материалы и методы. Анализ прогностической значимости систем стадирования 380 случаев заболевания ГЦР, проходивших лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ с 2006 по 2015 г., выполнялся с использованием специального закрытого электронного регистра.

Объективное состояние пациентов оценивалось согласно критериям ECOG [15]. Врачебный осмотр, клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма позволяли оценить функциональные возможности печени во всех случаях, определить функциональный класс печени по Child–Pugh. Стадирование ГЦР проводилось на основании врачебного осмотра, параметров внутри- и внепеченочной распространенности опухолевого процесса, полученном при объективном рентгенологическом обследовании, данных патоморфологического заключения после оперативного вмешательства по системе TNM/AJCC (пересмотр 2010 года), CUPI, CLIP и BCLC. По результатам уточняющей диагностики и оценки распространенности опухолевого процесса в печени (контрастная РКТ и/или МРТ) оценивались количество и размеры опухолевых узлов, объем поражения печени, признаки вовлечения (инвазия/тромбоз) магистральных сосудов, регионарное и отдаленное метастазирование.

Проведен однофакторный и многофакторный анализ прогностической значимости в отношении ОВ систем стадирования TNM/AJCC, CUPI, CLIP и BCLC в общей группе больных, отдельно в группе больных, носителей HCV, отдельно для носителей HBV.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2 x 2 или точный критерий Фишера при малых выборках. При сравнении количественных признаков с неправильным распределением применялся U-критерий Манна – Уитни. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал (ДИ) и двусторонний Р. В качестве основного критерия оценки была выбрана общая выживаемость (ОВ) больных, которая рассчитывалась от даты начала

лечения до даты последнего наблюдения/смерти. Выбывшие из-под наблюдения пациенты оценивались по дате их последнего визита в клинику. Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана-Мейера и сравнивалась по лог-ранг тесту. Многофакторный анализ систем стадирования выполнялся с использованием регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ Statistical Package for the Social Sciences software program (version 20.0; SPSS Inc.Chicago, IL).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ретроспективный анализ включено 380 случаев ГЦР, наблюдавшихся в РОНЦ с января 2006 года по декабрь 2015 года. На основании индивидуальных параметров болезни, клинических, лабораторных и рентгенологических данных проведено стадирование всех случаев заболевания на этапе установления диагноза ГЦР по классификациям TNM/AJCC, BCLC, CLIP и CUPI. Исходная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Медиана наблюдения равнялась 16,5 мес. Из 380 больных 222 (58,4%) умерли к моменту окончательного анализа (20 января 2016 г.). Общая характеристика больных, включенных в анализ, представлена в таблице 1.

Распространенность опухолевого процесса на момент установления диагноза ГЦР – классификация TNM (7 издание) – приведена в таблице 2.

Медиана ОВ для I стадии составила 48,4 мес. Для стадий IIIB (n=6) и IIIC (n=8) медиана выживаемости не достигнута. Достоверность различия ОВ относительно IVB стадии есть только с I стадией (p<0,001; ОР 0,45: 95% ДИ 0,306–0,661). Есть тенденция к достоверности различия ОВ со II стадией (медиана 26,7 мес; p=0,085; ОР 0,707: 95% ДИ 0,476–1,049). Различия ОВ с другими стадиями по TNM недостоверно. Анализ не выявил значимого различия в выживаемости в рамках не только III, но и IV стадии: кривые выживаемости для IVA и IVB стадий практически совпадают (медианы ОВ 11,767 и 10,40 мес соответственно) (рис. 1). TNM/AJCC сохраняет прогностическую достоверность (p<0,001) без разделения на стадии (ОР 1,294; 95% ДИ 1,207–1,388).

Кривые Каплан-Мейера по стадиям Барселонской классификации (BCLC) представлены на рис. 2. В группе не было пациентов с очень ранней стадией по BCLC. Медианы ОВ по стадиям А, В, С и D были равны 43,6 мес, 26,0 мес, 12,8 мес и 3,6 мес соответственно. Прогностическая значимость этой системы очевидна (p<0,001; ОР 1,782: 95% ДИ 1,518–2,093), 95% ДИ для стадий

Таблица 1.
Демографическая и клиническая характеристика пациентов

параметр	вариант	Значение
Пол (n/%)	Женщины	117/30,8
	Мужчины	263/69,2
Возраст (лет)	56,97 (13–86)	
ECOG (n/%)	0	111/29,2
	1	240/63,2
	2	26/6,8
	3	3/0,8
Цирроз (n/%)		203/53,4
Этиологические факторы (n/%)		
Вирусные гепатиты		222/58,4
Алкоголь	как единственный фактор	33/8,7
	регулярное употребление	98/25,8
Без фоновой патологии печени		59/15,5
из них:	фиброламеллярный	28/7,4
	не выявлено	31/8,1
Только метаболические факторы		66/17,4
Функциональное состояние печени по Child-Pugh (n/%)	Класс А	340
	Класс В	34
	Класс С	6
Характеристика опухолевого процесса		
Число опухолевых очагов (n/%)	один	191/50,1
	более одного	189/49,9
Диаметр наибольшей опухоли (среднее), мм		85,92
Поражены две доли (n/%)		43/11,3
Объем поражения > 50% паренхимы (n/%)		35/9,21
Распространение опухоли на соседние органы (n/%)		18/4,74
Инвазия в сосуды/тромбоз (n/%)		87/22,9
АФП	< 5 МЕ/мл (n/%)	105 (27,6)
	среднее значение, МЕ/мл	11206,10
	медиана, МЕ/мл	32,25

Таблица 2.
Стадия опухолевого процесса (TNM/AJCC2010)

Стадия	Символ Т	Символ N	Символ М	Абс.число (n)	%
I	1	0	0	76	20,0
II	2	0	0	54	14,2
IIIa	3	0	0	106	27,9
IIIb	3 + инвазия/тромбоз	0	0	6	1,6
IIIc	4	0	0	8	2,1
IVa	любой	1	0	29	7,6
IVb	любой	любой	1	101	26,6
всего				380	100

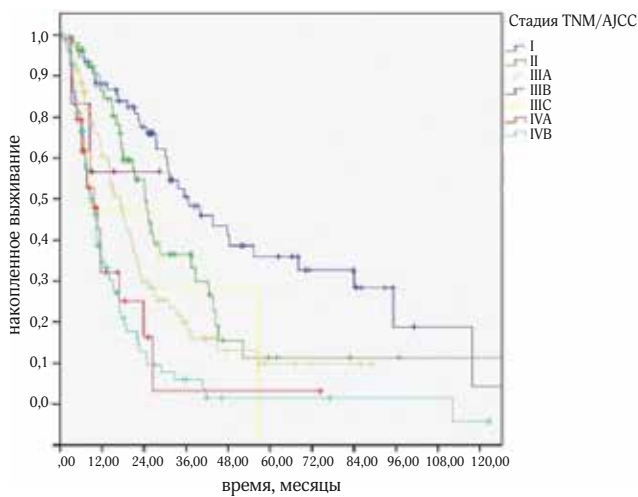


Рис. 1. Классификация TNM/AJCC: общая выживаемость

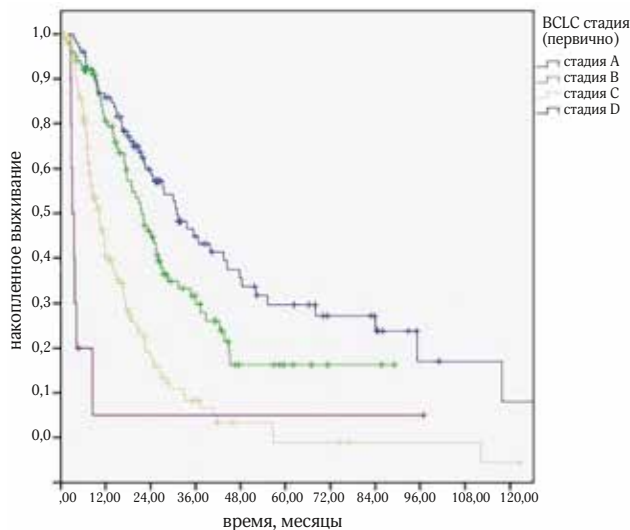


Рис. 2. Классификация BCLC и общая выживаемость

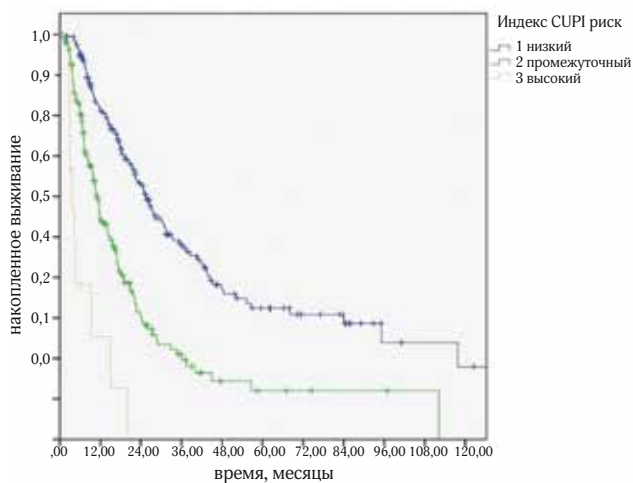


Рис. 3. Классификация CUPI: общая выживаемость

BCLC практически не перекрываются. BCLC работает лучше, чем TNM: различие кривых ОБ для стадии А ($p < 0,001$; ОР 0,167; 95% ДИ 0,079–0,356), стадии В ($p < 0,001$; ОР 0,237; 95% ДИ 0,112–0,505) в сравнении с BCLC D. Для стадии С vs D есть тенденция к достоверному отличию в ОБ ($p = 0,059$; ОР 0,494; 95% ДИ 0,238–1,028).

Индекс CUPI эффективно ($p < 0,001$) прогнозирует выживаемость по группам риска (ОР 2,537; 95% ДИ 1,985–3,242) в российской популяции больных ГЦР (рис. 3). Медианы ОБ для индекса CUPI: низкий риск – 33,1 мес, промежуточный риск – 15,1 мес и высокий риск – 4,3 месяца. Различие достоверно при сравнении ОБ группы высокого риска (CUPI индекс 3) как с группой низкого риска (CUPI индекс 1, $p < 0,001$; ОР 0,114; 95% ДИ 0,059–0,223), так и с группой промежуточного риска (CUPI индекс 2, $p < 0,001$; ОР 0,269; 95% ДИ 0,139–0,518).

Классификация CLIP также позволяет достоверно ($p < 0,001$) прогнозировать ОБ в российской популяции больных ГЦР (ОР 1,777; 95% ДИ 1,565–2,017). Медианы ОБ для суммарных значений баллов CLIP 0, 1, 2, 3, 4 и 5 составили 47,8 мес, 24,7 мес, 14,1 мес, 11,8 мес, 4,7 мес и 3,4 мес соответственно. Различие достоверно ($p < 0,001$) при сравнении ОБ группы плохого прогноза (CLIP, сумма 5–6) со всеми другими группами: CLIP суммы 0, 1, 2, 3 и 4 (рис. 4).

Результаты сравнительного многофакторного анализа CLIP, CUPI и BCLC представлены в таблице 5.

Все анализируемые классификации ГЦР обладают независимой прогностической значимостью.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведены результаты первого российского анализа практической ценности распространенных систем стадирования ГЦР на большой группе больных, наблюдавшихся в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ.

Большинство классификаций ГЦР учитывают либо собственно класс цирроза по Child-Pugh, либо ключевые параметры функциональной состоятельности печени. Как уже отмечалось, наличие цирроза не коррелировало со стадией опухолевого процесса в классификациях BCLC и CLIP, но было значимым для TNM/AJCC ($p < 0,001$) и CUPI ($p = 0,017$). Это особенно важно для выбора классификации ГЦР: значимое влияние цирроза на возможность прогнозирования ОБ на определенной стадии болезни существенно снижает практическую ценность этой классификации. Если в случае анатомической TNM это вполне ожидаемо, то неожиданно для CUPI. Возможно, система CUPI, акцентируясь на объеме и характере опухолевого поражения, неполно учитывает значимые

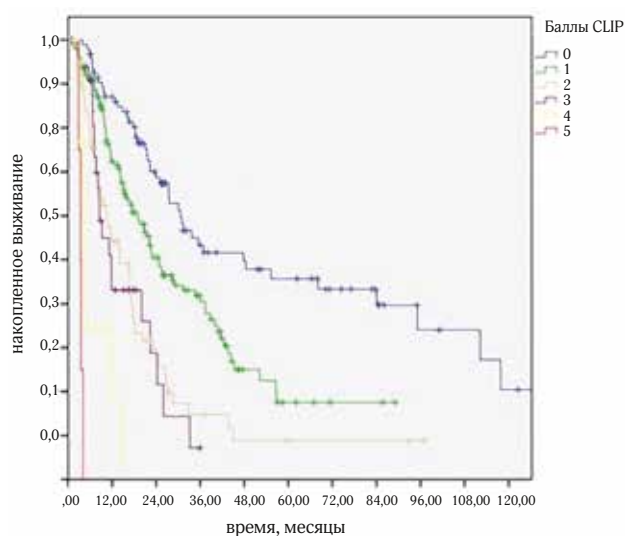


Рис. 4. Классификация CLIP и общая выживаемость

Таблица 5.

Многофакторный анализ систем стадирования ГЦР

Классификация	ОР	95% ДИ	Значение р
Индекс CUP1	1,512	1,144–1,997	0,004
Сумма CLIP	1,392	1,194–1,624	<0,0001
Стадия BCLC	1,337	1,121–1,595	0,001

функциональные параметры: например, белково-синтетическая функция печени оценивается в ней косвенно, по наличию асцита.

Классификация TNM/AJCC в нашей группе больных хорошо предсказывала ОВ только при ранних (I и II) стадиях опухолевого процесса. Как отмечали и другие исследователи [10], анатомическая классификация TNM/AJCC является не идеальным прогностическим инструментом. В руководстве NCCN отмечается, что эта система стадирования полезна для прогнозирования болезни после резекции печени [16]. Поскольку подробная и достоверная информация о морфологических особенностях опухоли и печени, как правило, доступна только после операции, TNM/AJCC лучше применима в группе оперированных пациентов, т.е. при ранних стадиях ГЦР.

Удельный вес ранних стадий ГЦР, согласно этой классификации, в нашей выборке был достаточно велик (n=130, 34,2%) в сравнении с общей популяцией ГЦР в РФ, что, несомненно, объясняется тщательным отбором кандидатов на противоопухолевое лечение. Хотя при однофакторном анализе классификация TNM/AJCC имеет значимую достоверность (p<0,0001, ОР 1,294), в прогнозировании ОВ она не включалась в сравнительный многофакторный

анализ по причине недостоверного различия ОВ между большинством стадий внутри системы. Следует обратить внимание на отсутствие различий в ОВ между подклассами IV стадии, что подтверждает нецелесообразность разделения вариантов внепеченочного прогрессирования: и регионарное, и отдаленное метастазирование ГЦР характеризуются одинаково плохим прогнозом ОВ. Этот фактор учтен в классификациях CUP1 и BCLC, но не рассматривается CLIP.

Классификация CLIP, разработанная на анализе популяции больных с преобладанием ХВГ С еще до появления эффективной системной терапии гепатита С, хорошо прогнозировала ОВ как в общей группе наших пациентов, так и отдельно в подгруппах HCV- и HBV-ассоциированного ГЦР. Известно, что в отличие от систем CUP1, BCLC и TNM/AJCC сумма баллов CLIP не учитывает внепеченочных проявлений. Тем не менее даже без учета этого фактора распространенности болезни CLIP сохраняла значимость и в многофакторном регрессионном анализе Кокса.

Индекс CUP1, созданный на основе анализа азиатской популяции больных ГЦР, где преобладают HBV-ассоциированные опухоли, но мало циррозов печени, в целом, хорошо сработал и в нашей популяции больных. Расчет индекса трудоемкий: учитывает стадию из классификации TNM, отдельно некоторые составляющие класса цирроза Child-Pugh, уровень альфа-фетопротеина, щелочной фосфатазы и объективное состояние пациента. Возможно, влияние уровня АФП и большое весовое значение (+4 балла) симптомного процесса определяет прогностическую значимость индекса в нашей популяции.

При многофакторном анализе классификации CUP1, CLIP и BCLC подтвердили свою прогностическую значимость. Прямое сравнение CUP1, CLIP и BCLC не позволяет выделить однозначно лучшую классификацию для российской популяции больных ГЦР. Наиболее простой в использовании является классификация BCLC. Учитывая, что в нее вложена стратификация по вариантам лечебной тактики в зависимости от стадии процесса, Барселонская система стадирования ГЦР может рассматриваться как наиболее подходящая для российских больных.

Совершенствование печеночной хирургии, выявление ГЦР на ранней стадии при более сохранной функции печени позволяют шире использовать эффективное оперативное лечение, что подтверждает недавно предложенная Гонконгская классификация рака печени (Hong Kong Liver Cancer staging system, HKLC) [17]. Подобно BCLC, стадии HKLC коррелируют как с прогнозом, так и с выбором лечебной стратегии. Ретроспективный анализ классификации HKLC показал, что выделение из подгрупп промежуточной и поздней стадий (соответственно BCLC)

БЕВАЦИЗУМАБ

БЕВАЦИЗУМАБ

Расширяя горизонты
современной терапии

- ≡ Первый зарегистрированный российский биоаналог бевацизумаба **
- ≡ Доказанная терапевтическая эквивалентность*

* Орлов С.В. доклад «Исследования и практика в медицине» №4, 2015, т.2, с.132-136

** ТМРС

198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, А
Телефон: +7 (812) 380 49 33

📍 biocad@biocad.ru 📧
🌐 www.biocad.ru 🌐

BIOCAD
Biotechnology Company

® Биотехнологическая компания

кандидатов на операцию позволяет улучшить выживаемость всей группы.

Это первый отечественный ретроспективный анализ эффективности прогнозирования исходов ГЦР на большой популяции больных, наблюдавшихся в одном академическом центре РФ. Подтверждена возможность и целесообразность практического применения, в дополнение к TNM/AJCC, наиболее распространенных систем стадирования болезни, валидированных в различных географических регионах мира, значимо отличающихся от российской популяции больных по спектру этиологических

факторов риска гепатоканцерогенеза. Удобство, простота использования и прогностическая достоверность системы стадирования BCLC в гетерогенной российской популяции больных ГЦР делает ее незаменимым дополнением к официально рекомендуемой классификации TNM/AJCC. Подтверждена необходимость стадирования функции печени; определение класса Child-Pugh нужно не только в случаях подтвержденного цирроза печени, но и как базовая оценка функциональной состоятельности печени во всех случаях определения показаний и объема противоопухолевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

- Mittal S., El-Serag H. B. Epidemiology of HCC: Consider the Population // *J. Clin. Gastroenterol.* 2013. Т. 47, № 0. С. 1–10.
- Au J. S., Frenette C. T. Management of Hepatocellular Carcinoma: Current Status and Future Directions // *Gut Liver.* 2015. Т. 9, № 4. С. 437–448.
- Chapiro J., Geschwind J.-F. Hepatocellular carcinoma: Have we finally found the ultimate staging system for HCC? // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* Nature Publishing Group, 2014. Т. 11, № 6. С. 334–336.
- Greene F. L., Sobin L. H. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. // *CA. Cancer J. Clin.* Т. 58, № 3. С. 180–190.
- AJCC Cancer Staging Manual | Stephen Edge | Springer [Электронный ресурс]. URL: <http://www.springer.com/us/book/9780387884400> (дата обращения: 22.03.2016).
- Okuda K. и др. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment study of 850 patients // *Cancer.* 1985. Т. 56, № 4. С. 918–928.
- Grieco A. и др. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. // *Gut.* 2005. Т. 54, № 3. С. 411–418.
- A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. // *Hepatology.* 1998. Т. 28, № 3. С. 751–755.
- Kudo M., Chung H., Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). // *J. Gastroenterol.* 2003. Т. 38, № 3. С. 207–215.
- Leung T. W. T. и др. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. // *Cancer.* 2002. Т. 94, № 6. С. 1760–1769.
- Llovet J. M., Brú C., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. // *Semin. Liver Dis.* 1999. Т. 19, № 3. С. 329–338.
- Bruix J. и др. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. // *J. Hepatol.* 2001. Т. 35, № 3. С. 421–430.
- Forner A. и др. Hepatocellular carcinoma. // *Lancet.* Elsevier, 2012. Т. 379, № 9822. С. 1245–1255.
- Pugh R. N. и др. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. // *Br. J. Surg.* 1973. Т. 60, № 8. С. 646–649.
- Tormey и др. ECOG performance status // *Am. J. Clin. Oncol.* 1982. Т. 5. С. 649–655.
- Comprehensive N., Network C. Hepatobiliary Cancers // *NCCN Clin. Pract. Guidel. Oncol.* 2013. Т. 1. С. 1–94.
- Yau T. и др. Development of Hong Kong liver cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. // *Gastroenterology.* Elsevier, Inc, 2014. Т. 146, № 7. С. 1691–1700.e3.