

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Коллектив авторов: Бредер В.В., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.С., Петкау В. В.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-420-438

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, фиброламеллярная карцинома, цирроз печени, BCLC, TAxЭ, PЧА, аблация, сорафениб, регорафениб, ленватиниб, пембролизумаб, ниволумаб, гепатит С, гепатит В, HCV, HBV, АФП.

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) — наиболее распространённая (около 85% случаев) злокачественная опухоль печени. Существенно реже встречаются холангиокарциномы — опухоли из эпителия внутрипеченочных желчных протоков, смешанные гепатохолангиокарциномы, а также фиброламеллярная карцинома (ФЛК), которая, несмотря на иную молекулярно-генетическую структуру, классифицируется как вариант ГЦР.

ГЦР в большинстве случаев развивается на фоне хронических вирусных гепатитов В и/или С, цирроза печени любой этиологии, а также при некоторых наследственных заболеваниях (гемохроматоз, дефицит α 1-антитрипсина, тирозинемия). Менее чем в 10% случаев ГЦР развивается в здоровой печени. Фиброламеллярная карцинома чаще всего выявляется у молодых пациентов, в т.ч. у подростков и не имеет известных факторов риска.

ГЦР, как правило, характеризуется выраженной васкуляризацией, которая является основным и патогномичным диагностическим критерием при КТ или МРТ с контрастированием (накопление контраста в артериальную фазу, вымывание в венозную). При фиброламеллярной карциноме отсутствует специфическая для ГЦР васкуляризация опухоли.

ГЦР характеризуется длительным периодом внутрипеченочного роста, частым мультифокальным опухолевым поражением, что затрудняет раннюю диагностику на фоне диспластических и регенераторных узлов, наблюдаемых при циррозе печени. На рис. 1 схематично отражена эволюция развития ГЦР и возможное лечение.

Цитирование: Бредер В.В., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.С., Петкау В. В. *Практические рекомендации по лекарственному лечению гепатоцеллюлярного рака. Злокачественные опухоли* : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 420–438.

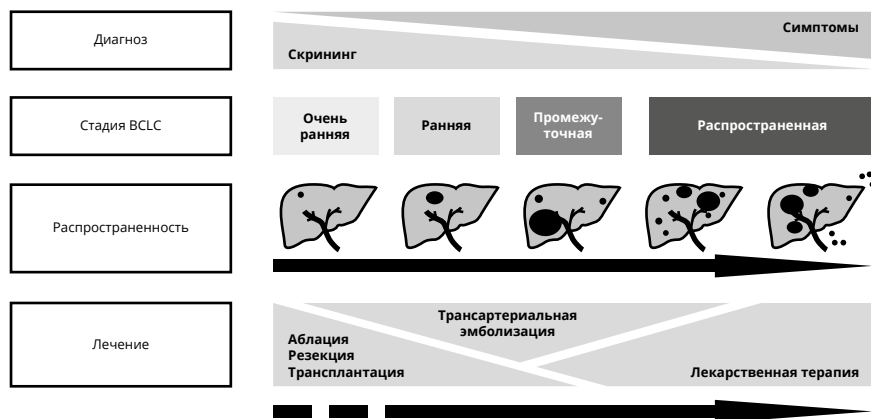


Рисунок 1. Клиническое течение ГЦР и варианты лечения

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Для стадирования ГЦР применяются 8-я редакция классификации по системе TNM Международного противоракового союза AJCC/УICC, которая имеет практическое значение для операбельных случаев заболевания, и классификация BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer или Барселонская система стадирования ГЦР).

1.1. Классификация TNM/АJCC (8 пересмотр, 2017 г.)

T — первичная опухоль

T_x — оценить первичную опухоль невозможно

T₀ — признаков первичной опухоли нет

T_{1a} — одиночная опухоль <2 см в наибольшем измерении, с сосудистой инвазией или без нее

T_{1b} — одиночная опухоль >2 см в наибольшем измерении, без сосудистой инвазии

T₂ — одиночная опухоль с сосудистой инвазией >2 см или множественные опухоли не более 5 см в наибольшем измерении

T₃ — множественные опухоли, одна из которых >5 см в наибольшем измерении

T₄ — одиночная или множественные опухоли любого размера с прорастанием в крупную ветвь воротной вены либо в печеночную вену, либо

прорастание в соседние органы, включая диафрагму (кроме желчного пузыря), или прорастающие висцеральную брюшину.

N — регионарные лимфатические узлы. Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы ворот печени, расположенные в печеночно-двенадцатиперстной связке

Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 — имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.
M — отдаленные метастазы

Mx — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 — отдаленных метастазов нет

M1 — имеются отдаленные метастазы

pTNM — патогистологическая классификация. Требования к определению категорий pT, pN, pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N, M.

G — гистопатологическая дифференцировка

Gx — степень дифференцировки не может быть установлена

G1 — высокая степень дифференцировки

G2 — средняя степень дифференцировки

G3 — низкая степень дифференцировки

G4 — недифференцированные опухоли.

Таблица 1. Группировка ГЦР по стадиям

Стадия	T	N	M
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IVA	Любое значение T	N1	M0
IVB	Любое значение T	Любое значение N	M1

1.2. Барселонская система стадирования (BCLC — Barcelona Clinic Liver Cancer)

Наиболее часто используемая и распространенная классификация ГЦР учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояния печени, объективное состояния больного и предполагаемую эффективность лечения (рис. 2). Выделяют пять стадий болезни: от стадии

0 (очень ранней) и A (ранней) до стадии D — терминальной. Стадия BCLC, равно как прогноз заболевания и тактика лечения, может меняться при прогрессировании заболевания, либо эффективном лечении. Следует отметить прогностическую значимость классификации для больных ГЦР безотносительно цирроза печени. Важная особенность этой классификации в том, что в ней предложен алгоритм лечения в зависимости от стадии заболевания. В последней редакции этой классификации (2018 г.) вместо класса цирроза по Child-Pugh используется термин «сохранная функция печени», что может укладываться в нарушение функций печени, описываемых в пределах Child-Pugh A-B <8 баллов.

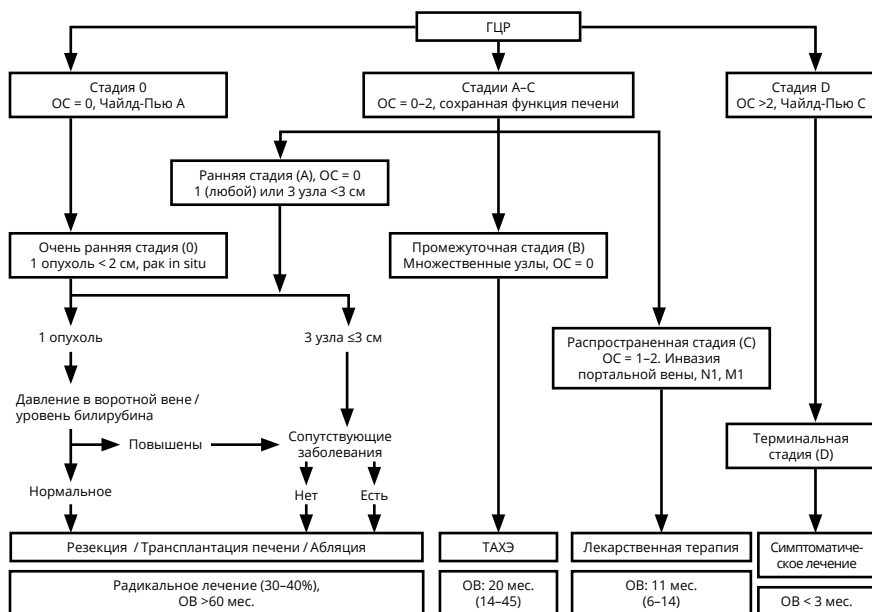
Очень ранняя (BCLC 0) — солитарная опухоль менее 2 см в диаметре.

Ранняя стадия (BCLC A) — это солитарная опухоль печени любого размера или не более 3 узлов максимальным размером до 3 см, не распространяющихся на магистральные сосуды печени, соседние анатомические структуры у больного без опухолеспецифических жалоб, в удовлетворительном объективном состоянии (ECOG=0) и при сохранной функции печени.

Промежуточная стадия (BCLC B) — это случаи изолированного бессимптомного множественного опухолевого поражения печени без макрососудистой инвазии у больных в удовлетворительном состоянии (ECOG=0) и при сохранной функции печени.

Распространенная стадия (BCLC C) — больные симптомным ГЦР, ухудшающим объективное состояние (ECOG=1-2) с опухолью любого размера в сочетании или без инвазии магистральных печеночных сосудов и/или внепеченочным распространением и при сохранной функции печени.

Терминальная стадия (BCLC D) — случаи заболевания с неудовлетворительным объективным состоянием (опухоль/цирроз), декомпенсированной функцией печени (Child-Pugh B/C ≥ 8 баллов). Иногда при выявлении малой опухоли (солитарная <5 см или не более 3 с размером наибольшей <3 см, т.н. «миланские критерии») возможна ортотопическая трансплантация печени).



ОВ — общая выживаемость;

OC — объективный статус по шкале ECOG;

ТАХЭ — трансартериальная химиоэмболизация

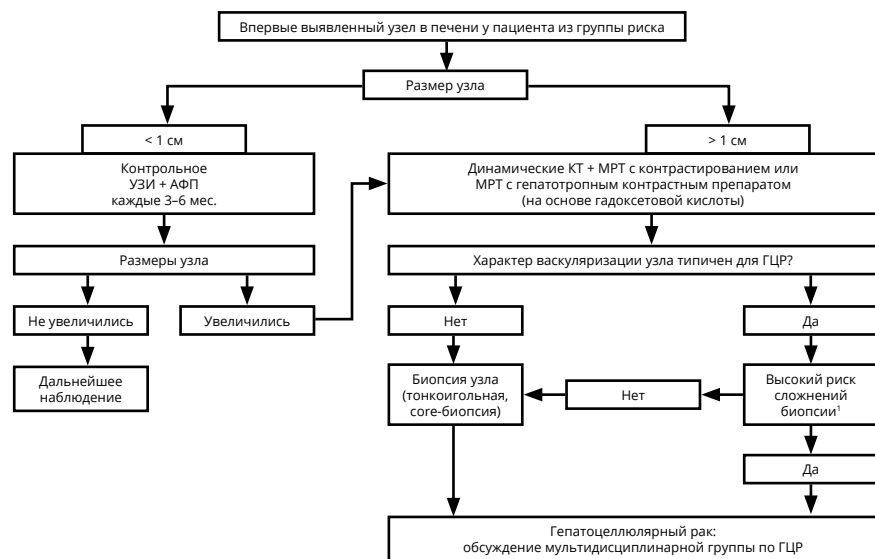
Рисунок 2. Барселонская система стадирования гепатоцеллюлярного рака.

2. ДИАГНОСТИКА

В группах риска развития ГЦР (у больных циррозом печени любой этиологии, с носительством вируса гепатита В, семейным анамнезом ГЦР (для азиатов — мужчин старше 40 лет и женщин старше 50 лет) целесообразно регулярное (каждые 6 мес.) УЗИ печени и одновременное определение уровня АФП. Уровень онкомаркера считается позитивным, если АФП > 100 нг/мл или если уровень АФП увеличивался на 7 нг/мл/мес. по результатам 3-х последовательных измерений. При позитивном АФП должны быть выполнены мультифазная контрастная КТ и контрастная МРТ печени и брюшной полости независимо от результатов УЗИ печени. Следует помнить, что, примерно в 20% случаев уровень маркера значительно повышен (более чем 400 нг/мл), а почти в половине случаев концентрация маркера не превышает 20 нг/мл. Уровень АФП может повышаться при хронических заболеваниях печени, например, при острых и хронических вирусных гепатитах, при других онкологических

заболеваниях (гепатоидный рак желудка, герминогенные опухоли и тд), при беременности.

При отсутствии опухолевых образований — повторное обследование каждые 3 мес. (УЗИ и/или контрастное КТ/МРТ, АФП). Алгоритм обследования зависит от размеров образования в печени, наличия/отсутствия цирроза (рис. 3).



¹ Диагноз ГЦР считается обоснованным без морфологической верификации, если в цирротически измененной печени оба метода (динамическая контрастная КТ и МРТ) независимо выявляют типичную для ГЦР васкуляризацию опухоли.

Рисунок 3. Диагностический алгоритм для пациента из группы риска при подозрении на ГЦР.

Обследование направлено на уточнение распространенности опухолевого процесса, выраженности фоновой патологии печени, объема и возможности проведения оптимального противоопухолевого лечения. При наличии абсолютных противопоказаний к противоопухолевому лечению объем обследования определяется целями симптоматической терапии.

- Сбор жалоб и анамнеза, уточнение наличия факторов риска развития ГЦР
- Осмотр врачебный, определение статуса ECOG
- Лабораторная диагностика: клинический (+ тромбоциты) и биохимический (+ альбумин, электролиты) анализы крови, АФП, коагулограмма (протромбиновое время, МНО), общий анализ мочи
- Панель вирусных гепатитов
 - Определение поверхностного антигена в гепатиту В (HBsAg)

- при HBsAg+: определение HBeAg, HBeAb и количественное определение ДНК HBV, консультация гепатолога для решения вопроса о противовирусной терапии
- Определение антител к ядерному антигену гепатита В (HBeAb) IgG
- Определение антител к гепатиту С (HCV), при позитивных — определение количества РНК в плазме, определение генотипа и консультация гепатолога
- Оценка функционального статуса печени по классификации Child-Pugh (CP). Каждый признак в зависимости от выраженности оценивается в баллах от 1 до 3 (табл. 2). Сумма баллов 5–6, 7–9 и 10–15 классифицируются как CP класса А, В и С соответственно. Применение таких инструментов-калькуляторов объективной оценки функции печени как ALBI или PALBI возможно после валидации в крупных клинических исследованиях.
- Определение фоновой патологии печени (если присутствует, оценка выраженности, прогноза для жизни); при циррозе и вирусных гепатитах — консультация гепатолога для уточняющей диагностики возможных осложнений гепатитов и цирроза, прогноза течения и подбора противовирусной/сопроводительной терапии.

Таблица 2. Балльная система оценки функции печени Child-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 плазмы (г/дл)	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Увеличение протромбинового времени, сек. (выше N=12–16 сек.) или МНО	+ 1–4 сек. <1,7	+ 4–6 сек. 1,7–2,3	> + 6 сек. >2,3
Билирубин общий	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)

- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. УЗИ печени с контрастированием — высокоинформативный метод уточняющей диагностики раннего ГЦР в цирротической печени в условиях высокоспециализированного центра; обязательна оценка проходимости бассейна воротной вены.
- КТ, 4-х фазная (нативная, артериальная, венозная и отсроченная венозная фазы) и/или динамическая МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. МРТ брюшной полости с гепатотропным контрастом (гадоксетовая кислота) предпочтительно для всех случаев сопутствующего цирроза печени.

- Диагноз ГЦР считается обоснованным без морфологической верификации, если в цирротически измененной печени оба метода (динамическая контрастная КТ и МРТ) независимо выявляют типичную для ГЦР васкуляризацию в опухоли.
- Морфологическое подтверждение диагноза: пункционная биопсия опухоли печени (тонкоигольная или с получением столбика ткани — core-биопсия, предпочтительна для дифференциальной диагностики) при
 - малом размере опухоли (< 2 см) и типичном для ГЦР кровотоке
 - нетипичной васкуляризации узла размером > 2 см
 - расхождениях в описании и трактовке контрастных динамических исследований (РКТ/МРТ) в сочетании с нормальным или незначительно повышенным уровнем АФП,
 - выявлении любого опухолевого образования в нецирротической печени;
 - для уточняющей диагностики раннего и высокодифференцированного ГЦР целесообразна консультация гистопрепаратов в специализированных центрах.
- Рентгенография органов грудной клетки
- КТ органов грудной клетки.
- ЭГДС: наличие/степень варикозного расширения вен пищевода/желудка, эрозивно-язвенных изменений.
- ЭКГ
- Остеосцинтиграфия при подозрении на метастатическое поражение скелета
- КТ-ангиография печени в сложных случаях при планировании хирургического лечения; также является неотъемлемой составной (первый этап) частью химиоэмболизации опухолей печени
- ПЭТ/КТ (с холином, ФДГ). ПЭТ/КТ с глюкозой (ФДГ) обладает низкой чувствительностью (на ПЭТ-позитивный ГЦР приходится только 40% случаев) и специфичностью. Повышенное значение SUV говорит об агрессивности процесса и предполагает низкую эффективность локальных видов лечения. ПЭТ/КТ с холином может быть эффективна для выявления внепеченочных метастазов.
- МРТ или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием.

3. ЛЕЧЕНИЕ

План лечения учитывает наличие и степень цирроза, распространенность опухолевого процесса, функциональные резервы печени, объективное состояние больного и прогноз основного и фонового заболевания печени. Наилучшие результаты получены при обсуждении результатов диагностики и определении плана лечения мультидисциплинарной группой по ГЦР на базе специализированных центров.

В лечении ГЦР применяются следующие опции:

- 1) хирургическое лечение (3.1)
 - резекции печени (3.1.1)
 - ортотопическая трансплантация печени (3.1.2)
- 2) локальная деструкция опухоли (3.2)
 - термическая деструкция (радиочастотная, микроволновая, криоабляция) (3.2.1)
 - инъекция этанола (3.2.2)
 - стереотаксическая лучевая терапия (3.2.3)
- 3) региональная терапия (3.3)
 - трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) (3.3.1)
 - масляная ТАХЭ (3.3.1.1)
 - ТАХЭ элиминирующими микросферами DEB (3.3.1.2)
 - комбинированная (этапная) ТАХЭ (3.3.1.3)
 - трансартериальная радиоэмболизация (ТАРЭ) (3.3.2)
- 4) системная лекарственная терапия (3.4)

3.1. Оперативное лечение

3.1.1. Резекция печени с достижением R0

Метод выбора лечения раннего ГЦР без сопутствующего цирроза печени. Резекция возможна и у больных с циррозом при сохранной функции печени, нормальном уровне билирубина и без признаков портальной гипертензии. Размер опухоли и множественное внутриорганный поражение не являются абсолютным противопоказанием к резекции.

3.1.2. Ортотопическая трансплантация печени

Метод выбора лечения раннего ГЦР (BCLC 0/A) в случаях, не подходящих для резекции: при выявлении нескольких (до 3-х) внутripеченочных узлов (каждый размером ≤ 3 см,) или при декомпенсированном (Child-Pugh B/C) циррозе печени. При определении показаний к трансплантации, как правило, используются так называемые «Миланские критерии»: размер единственной опухоли ≤ 5 см или наличие в печени до 3 очагов с диаметром наибольшего узла ≤ 3 см и отсутствием инвазии в сосуды.

Пациенты, ожидающие трансплантации печени, могут получать как неоадьювантное, так и иное противоопухолевое лечение (bridge-терапия, или терапия «ожидания»), в том числе абляцию, химиоэмболизацию, резекцию печени, и/или системное лечение, что увеличивает вероятность выполнения трансплантации печени, способствует селекции и отбору менее агрессивных случаев ГЦР. При успешном консервативном лечении случаев местно-распространенного ГЦР, не подходящих исходно под критерии трансплантации, и «понижении» стадии (down-staging) до принятых критериев возможна трансплантация печени, как метод радикального лечения.

3.1.3. Адьювантная противоопухолевая терапия ГЦР

Не показана. После радикального лечения ранних стадий ГЦР при сопутствующем хроническом вирусном гепатите В (HBs+, вирусная нагрузка >10000 копий в мл) противовирусная терапия аналогами нуклеозидов увеличивает безрецидивную и общую выживаемость. При нерадикальном хирургическом лечении после периода восстановления пациента рекомендуется системная терапия 1 линии (см. Системное лекарственное лечение).

3.2. Методы локальной деструкции опухоли

3.2.1. Термическая деструкция узлов ГЦР

Применяется у пациентов, не подлежащих хирургическому лечению. Используется система гипертермического (радиочастотная, микроволновая, др.) либо гипотермического (криоабляция) воздействия. Вид доступа (интраоперационный, лапароскопический или чрескожный) в каждом случае определяется исходя из конкретной клинической ситуации, оснащенности лечебного учреждения и навыков оператора.

Решение о целесообразности деструкции должно приниматься мультидисциплинарной комиссией с участием профильного хирурга, химиотерапевта, радиолога и интервенционного радиолога (рентгенохирурга). Если принимается положительное решение о необходимости такого лечения, то дальнейшее планирование тактики терапии осуществляется непосредственно интервенционным радиологом.

Основным критерием при определении показаний к проведению данного вида лечения является техническая возможность выполнения вмешательства с минимальным риском развития осложнений. Размеры и количество опухолевых узлов, подлежащих деструкции условно определяют как 3 см в диаметре и не более 5 узлов. Возможна деструкция узлов большего диаметра, но частота локальных рецидивов существенно увеличивается при опухолях более 3 см в наибольшем измерении. В ряде случаев целесообразно выполнять абляцию после предварительной трансартериальной (химио-) эмболизации опухоли печени.

Отдаленные результаты применения РЧА при опухоли менее 3 см, по данным рандомизированных исследований и метаанализов не хуже, чем результаты резекции печени.

Оценка локального ответа на термическое воздействие выполняется по критериям mRECIST по КТ или МРТ с контрастным усилением непосредственно после завершения вмешательства либо через 4–6 нед. после вмешательства. Оценка локального ответа должна подтвердить, что планируемый объем деструкции был выполнен. При успешном выполнении процедуры зона абляции должна выходить за визуализируемую границу опухоли не менее чем на 10 мм (в таком случае вероятность развития локального рецидива

в зоне деструкции минимальна). В случае подозрения на наличие остаточной опухолевой ткани в зоне воздействия необходимо проведения повторного вмешательства.

3.2.2. Чрескожная инъекция этанола в опухолевый узел

Метод лечения очень раннего (BCLC 0) ГЦР при невозможности проведения термической деструкции, например, вследствие специфической анатомической локализации узла (прилежание к крупным желчным протокам, желчному пузырю или кишке).

3.2.3. Стереотаксическая лучевая терапия, или стереотаксическая радиохирurgia ГЦР

Является приемлемым, набирающим значимость методом аблации. Кандидатами для стереотаксической ЛТ являются пациенты, подходящие для локального лечения, с отсутствием внепеченочного поражения, ограниченным объемом поражения (не более 3 очагов) и удовлетворительной функцией печени при невозможности выполнить другой вариант воздействия. Для опухолей более 2 см стереотаксическая ЛТ может обеспечивать локальный контроль, сравнимый с термической деструкцией.

3.3. Региональная терапия

Применяется в качестве паллиативного лечения больных ГЦР при нерезектабельном/неоперабельном процессе без признаков инвазии/тромбоза магистральных печеночных сосудов и внепеченочных проявлений заболевания в комбинации с другими методами локального и системного воздействия, в период ожидания трансплантации печени, при изолированном внутрпеченочном прогрессировании после оперативного лечения. Согласно классификации BCLC, это случаи промежуточной (BCLC B) и ранней (BCLC A) стадий при противопоказаниях к хирургическому лечению. Проведение ТАХЭ/ТАРЭ опухоли в печени при наличии внепеченочных проявлений опухолевого процесса не улучшает отдаленных результатов лечения.

3.3.1. Трансартериальная химиэмболизация

Важными критериями селекции пациентов для данного вида лечения являются общее состояние пациента не ниже ECOG 0–1 балла, компенсированные сопутствующие заболевания и переносимость эмболизации (одномоментной или поэтапной) всех узлов. Прогностически более благоприятной группой больных, которым показано ТАХЭ, являются пациенты с узловой формой поражения без цирроза печени, либо с циррозом Child-Pugh A, без инвазии в сосуды. Выделяют следующие противопоказания к проведению ТАХЭ печени при ГЦР:

а) абсолютные:

- декомпенсированный цирроз (Child-Pugh C);
- поражение более 75% объема печени;
- тромбоз ствола воротной вены;
- наличие артерио-венозной печеночной фистулы, не подлежащей окклюзии;
- почечная недостаточность (креатинин 2 мг/дл, или клиренс креатинина < 30 мл/мин.).

б) относительные:

- размер опухоли > 10 см;
- наличие декомпенсированных сопутствующих заболеваний, включающих нарушения функций органов сердечно-сосудистой, легочной системы, острые инфекционные заболевания, состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение в срок до 3 мес.;
- варикозное расширение вен пищевода/желудка 3 степени с высоким риском кровотечения;
- желчная гипертензия.

Выбор метода ТАХЭ при ГЦР (масляная «раствор цитостатика + липиодол», комбинированная «раствор цитостатика + липиодол + микросферы из поливинилацетата» или эмболизация микросферами, элиминирующими цитостатик (DEB — drug-eluting beads) зависит от клинической ситуации, технических условий и плана лечения. Наиболее часто используемые цитостатические препараты — доксорубин или эпирубин, цисплатин.

Оценка эффективности ТАХЭ проводится по данным КТ/МРТ с в/в контрастным усилением по критериям mRECIST.

3.3.1.1. Масляная ТАХЭ

Применяется при многоузловом моно- либо билобарном поражении объемом не более 70% паренхимы печени.

При многоузловом билобарном поражении ТАХЭ выполняется в два этапа (раздельная подоловая ТАХЭ с интервалом 4 нед., далее — интервал 6–8 нед. до следующей ТАХЭ).

Интервалы между курсами одномоментной ТАХЭ — 6–8 нед.

Кратность введения — не менее 3-х курсов (при сохранной функции печени и отсутствии внепеченочных проявлений заболевания).

3.3.1.2. ТАХЭ элиминирующими микросферами DEB

Выполняется при моно- либо мультинодулярном, монолбарном поражении объемом не более 50% паренхимы печени. При сохранении васкуляризации в опухоли после сеанса ТАХЭ (частичный некроз) — выполняется повторная ТАХЭ (по той же схеме) с оценкой эффективности через 4 нед.

3.3.1.3. Комбинированная (этапная) ТАХЭ

Вариант А:

- 1 этап: DEB (суперселективная ТАХЭ зоны доминантного поражения)
- 2 этап: масляная селективная химиоэмболизация зоны, не подвергшейся воздействию на 1-м этапе.

Вариант Б (при моно- либо мультинодулярном, монолобарном поражении объемом не более 50% паренхимы печени):

- 1 этап: DEB (суперселективная ТАХЭ зоны доминантного поражения)
- 2 этап: DEB селективная ТАХЭ зоны, не подвергшейся воздействию на первом этапе.

Последующая тактика определяется эффективностью (mRECIST) первой ТАХЭ по данным КТ и/или МРТ с контрастированием через 4 нед:

- при отсутствии контрастирования (тотальный некроз) в зоне воздействия ТАХЭ повторная ТАХЭ не нужна; далее рекомендуется КТ и/или МРТ с контрастированием через каждые 6–8 нед.
- при сохранении васкуляризации в опухоли в зоне воздействия (частичный некроз) повторно выполняется ТАХЭ с контролем по данным КТ и/или МРТ с контрастированием через 4 нед.

Отсутствие эффекта ТАХЭ после 2 последовательно выполненных сеансов (нет зоны некроза в эмболизированных узлах, появление новых узлов в зоне воздействия) является показанием к смене лечения и, как правило, к началу системной противоопухолевой терапии. Повторная ТАХЭ при изолированном внутривнутрипеченочном поражении оправдана при длительности эффекта ранее выполненной ТАХЭ более 6 мес.

3.3.2. Трансартериальная радиоэмболизация

Заключается в инъекции в печеночную артерию радиоизотопа, заключенного в стеклянные или резиновые 5-миллиметровые микросферы. Данная опция обеспечивает локальное облучение опухоли с СОД 80–150 Гр, что приводит к некрозу ткани при приемлемой токсичности за счет селективного подведения короткоживущего радиоизотопа. ТАРЭ может использоваться при BCLC А в качестве bridge-терапии, BCLC В и С с тромбозом магистральных вен. Применение Иттрий-90-микросфер приводит к увеличению медианы времени до прогрессирования по сравнению с ТАХЭ с 6,8 до 26 мес., что, однако, не отражается на показателях общей выживаемости: медиана общей продолжительности жизни при BCLC В составляет 16,9–17,2 мес., а при BCLC С — 10–12 мес. В настоящее время нет четких критериев выбора методики региональной терапии (ТАРЭ или ТАХЭ) и понимания, какой пациент получит бóльшую пользу от того или иного метода. В целом, уровень объективного ответа при ТАРЭ составляет 30–50%, время до прогрессирования — 6–26 мес.

в зависимости от стадии и тромбоза портальной вены. Возможно повторное применение.

Основные противопоказания: поражение более 70% печени, наличие артерио-венозного шунта, декомпенсированный цирроз (Child-Pugh C), ЛТ с вовлечением печени в анамнезе.

3.4. Системное лекарственное лечение

ГЦР — опухоль, устойчивая к терапии, поэтому рекомендуется в первую очередь рассмотреть возможность лечения в рамках клинических исследований (www.clinicaltrials.gov).

Показаниями к системной лекарственной терапии при ГЦР являются:

- невозможность применения локальных методов лечения (резекции, трансплантации печени, регионарных методов лечения);
- внутripеченочный локализованный рак (как терапия ожидания трансплантации печени, bridge-терапия);
- в сочетании с различными методами локального воздействия;
- внепеченочное метастазирование и/или прогрессирование процесса в печени после применения локальных методов лечения.

Пациенты должны быть подробно информированы о целях и задачах лечения, возможных побочных эффектах и особенностях терапии, необходимости контрольных обследований, возможной коррекции сопроводительного лечения; обязательно согласие пациента на планируемое лечение. Пациент должен быть в относительно удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–2 балл), иметь сохранную функцию печени (Child-Pugh A/B 5–7 баллов) и не иметь другой некомпенсированной сопутствующей патологии.

Помимо этого, основными условиями для проведения лекарственной терапии являются:

- морфологическая (цитологическая/гистологическая) верификации опухолевого процесса. Верификация не показана, если на фоне известного цирроза печени выявляется типичная для ГЦР рентгенологическая картина гипervasкулярной (с вымыванием контраста в венозную фазу) опухоли печени по данным двух независимых (КТ и МРТ) контрастных исследований;
- лабораторные показатели крови: общий билирубин < 51 мкмоль/л; АСТ/АЛТ < 5 значений ВГН; МНО < 1,7; тромбоциты > 50 × 10⁹/л (только для терапии мультикиназными ингибиторами); креатинин < 1,5 значений ВГН; альбумин > 28 г/л; отсутствуют электролитные нарушения.

3.4.1. Первая линия терапии ГЦР

В первой линии лечения ГЦР используются два мультикиназных ингибитора — сорафениб и ленватиниб, статистически значимо увеличивающих выживаемость больных распространенным ГЦР. Клинические исследования

препаратов не выявили предикторов эффективности. Лечение проводится непрерывно, до объективных (КТ/МРТ) признаков прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или декомпенсации сопутствующих заболеваний.

Начальная суточная доза сорафениба — 800 мг/сут., в случае цирроза Child-Pugh B (7 баллов) и для ослабленных пациентов или при выраженных сопутствующих заболеваниях — 400 мг/сут., при удовлетворительной переносимости возможна эскалация дозы до 800 мг/сут. При развитии выраженной (≥ 2 степени) специфической токсичности доза может быть снижена до 600/400/200 мг/сут.

Дозовый режим применения леватиниба зависит от исходного веса пациента: для больных с массой тела ≥ 60 кг лечение начинается с дозы 12 мг/сут. однократно, для пациентов с массой < 60 кг — с разовой суточной дозы 8 мг/сут. При развитии выраженной (≥ 2 степени) специфической токсичности доза леватиниба снижается ступеньчато на 4 мг в сутки до минимального уровня 4 мг.

Особое внимание следует уделить пациентам с сопутствующей артериальной гипертензией. Терапия мультикиназными ингибиторами может быть начата при условии подобранного эффективного (повышение АД не выше 1 степени) антигипертензивного лечения.

Подробный алгоритм коррекции токсических проявлений изложен в инструкции к препаратам.

Поскольку токсичность, ассоциированная с применением сорафениба и леватиниба (диарея, артериальная гипертензия, ладонно-подошвенный синдром) является биологическим предиктором лучшей выживаемости при условии продолжения терапии, целесообразно предпринять все меры по коррекции токсичности, в первую очередь — своевременное снижение суточной дозы препарата. При развитии токсичности 3–4 степени необходимы перерыв в приеме препарата на 1 неделю и активная симптоматическая терапия. При уменьшении токсичности < 2 степени терапия сорафенибом и леватинибом возобновляется в редуцированной дозе и на фоне симптоматической терапии.

Терапия прогрессирующего ГЦР после трансплантации печени (на фоне иммуносупрессивной терапии) сопровождается более выраженной токсичностью: сорафениб назначается в начальной дозе — 400 мг/сут., при удовлетворительной переносимости — возможна эскалация до 600–800 мг/сут. Переносимость леватиниба в этой группе больных изучена недостаточно; рекомендуется начинать прием препарата с дозы 8 мг/сут., при хорошей переносимости в течение 10–14 дней доза может быть увеличена до 12 мг/сут.

Декомпенсация цирроза печени конкурентно влияет на выживаемость. Необходимо тщательное мониторирующее функцией печени, проведение активной профилактики и лечение осложнений цирроза печени.

При декомпенсированном циррозе (класс Child-Pugh B/C) цитотоксическое лечение не проводится.

3.4.2. Вторая линия терапии ГЦР

Представлена несколькими опциями.

Регорафениб — мультикиназный ингибитор, рекомендован больным, прогрессирующим на сорафенибе (при условии переносимости сорафениба в дозе ≥ 400 мг/сут.) в удовлетворительном состоянии (ECOG 0/1) и при компенсированной функции печени (Child-Pugh A). Регорафениб является препаратом выбора, достоверно увеличивающим выживаемость больных ГЦР после прогрессии на сорафенибе. Назначение регорафениба возможно через 1–2 нед. после окончания сорафениба в стандартном (160 мг/сут. однократно в 1–21-й дни каждые 4 нед.) режиме или в начальной дозе 120 мг/сут. (в 1–21-й дни каждые 4 нед.) для пациентов, имеющих факторы риска развития токсичности (сорафениб 400 мг/сут. в анамнезе). При начале лечения в сниженной дозе в отсутствие токсичности ≥ 2 степени через 10–12 дней от начала курса оправдана эскалация суточной дозы препарата до стандартно рекомендуемой (160 мг/сут.). Поскольку регорафениб имеет схожий с сорафенибом профиль токсичности, рекомендации по ведению больных совпадают.

При непереносимости сорафениба к моменту окончания 1 линии терапии (< 400 мг/сут.) регорафениб не применяется.

В качестве 2–3 линий лечения прогрессирующего ГЦР или при непереносимости терапии мультикиназными ингибиторами (сорафенибом/ленватинибом/регорафенибом) рекомендуется иммунотерапия ингибиторами контрольных точек иммунного надзора (анти-PD-1). Ниволумаб назначается в одном из дозовых режимов: 240 мг в/в 1 раз в 2 нед. или 480 мг в/в 1 раз в 4 нед.; пембролизумаб — по 200 мг в/в 1 раз в 3 нед. до клинически значимого прогрессирования опухоли (табл. 3). Лечение проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности. При нарушенной функции печени (класс цирроза Child-Pugh B (7–9 баллов) может использоваться ниволумаб с стандартных дозах; пока нет данных о возможности применения пембролизумаба. Нет данных о негативном влиянии иммунотерапии на течение цирроза печени. Вероятность реактивации вирусных гепатитов низкая, хотя в случаях HBs-положительного хронического вирусного гепатита B необходима одновременная противовирусная терапия аналогами нуклеозидов на всем протяжении противоопухолевого лечения.

Цитотоксическая терапия (химиотерапия) ГЦР эффективна в ~20% случаев, существенно не увеличивает продолжительности жизни, но в ряде случаев может рассматриваться в качестве лечебной опции у больных ГЦР без цирроза, например, при фиброламельлярной карциноме в качестве 2 линии терапии. Применяются платиносодержащие режимы в сочетании с гемцитабином (табл. 3).

Таблица 3. Режимы лекарственного лечения гепатоцеллюлярного рака

Первая линия терапии	
Сорафениб 400 мг × 2 р/сут. внутрь длительно	
Сорафениб 400 мг × 1 р/сут. внутрь при Child-Pugh B7	
Ленватиниб 8 мг/сут. внутрь однократно (при массе тела <60 кг) длительно	
Ленватиниб 12 мг/сут. внутрь однократно (при массе тела ≥60 кг) длительно	
Вторая линия терапии	
Регорафениб 160 мг/сут. внутрь в 1–21-й дни каждые 4 нед.	
Регорафениб 120 мг/сут. внутрь в 1–21-й дни каждые 4 нед.	
Ниволумаб 240 мг в/в 1 раз в 2 нед. длительно (или 480 мг 1 раз в 4 нед.)	
Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 нед. длительно	
Полихимиотерапия	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни Цисплатин 25–30 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 15-й дни Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й и 15-й дни каждые 4 нед.

3.5. Фиброламеллярная карцинома

Лечение фиброламеллярной карциномы (ФЛК), чаще встречающейся у молодых больных без фоновой патологии печени, представляет особую проблему. Основным методом лечения ФЛК — хирургический (включая трансплантацию печени), часто выполняются операции по удалению солитарных внепеченочных метастазов. Эффективность химиоэмболизации неизвестна. Системное лечение метастатической ФЛК проводится с использованием сорафениба, регорафениба, цитотоксической полихимиотерапии на основе платиновых режимов в сочетании с гемцитабином, доксорубицином, капецитабином. ЛТ в ряде случаев позволяет эффективно контролировать локальные проявления/осложнения опухолевого процесса. Фиброламеллярная карцинома нечувствительна к терапии ингибиторами контрольных точек иммунного надзора (анти-PD-1).

3.6. Сопроводительная терапия и лечение фоновой патологии печени

При хроническом вирусном гепатите В (титр HBV >2 × 10³) лекарственное и интервенционно-радиологическое лечение проводится одновременно с противовирусным лечением аналогами нуклеотидов (например, энтекавир 0,5 или 1 мг/сут.), независимо от выраженности цитолитического синдрома. Противовирусная терапия после хирургического лечения (резекция, трансплантация печени) может улучшить отдаленные результаты.

Хронический вирусный гепатит С чаще всего не влияет на возможности проведения системной противоопухолевой терапии. Специфическая проти-

вовирусная терапия интерфероновыми режимами не проводится. Влияние безинтерфероновых режимов лечения вирусного гепатита С на течение ГЦР изучается в клинических исследованиях. При активизации HCV (цитолитический синдром: кратное увеличение уровня АСТ/АЛТ) после радикального лечения, после ТАХЭ или на фоне системной терапии возможно одновременное проведение курса лечения прямыми противовирусными агентами у больных с компенсированной функцией печени.

Неспецифическая терапия для профилактики лекарственного поражения печени — препараты урсодезоксихолевой кислоты (10–15 мг/кг/сут.), S-адметионина (800 мг/сут.). Назначение препаратов эссенциальных фосфолипидов неэффективно.

3.7. Особенности ведения и лечения больных ГЦР на фоне цирроза печени

Необходимо подробное обследование, направленное на исключение или уточнение выраженности цирроза печени (классификация Child-Pugh) на всем протяжении лечения, в том числе проявлений портальной гипертензии (асцит, варикозное расширение вен пищевода и желудка, спленомегалия, тромбоцитопения, печеночная энцефалопатия), других осложнений цирроза (асцит-перитонит, гепаторенальный синдром). Декомпенсация цирроза печени на фоне противоопухолевого лечения иногда расценивается как клиническое прогрессирование ГЦР: при отсутствии убедительных признаков прогрессии опухоли необходимо активное лечение осложнений цирроза под наблюдением гепатологов.

При нарастании проявлений печеночной недостаточности (Child-Pugh ≥ 2 балла от исходного), противоопухолевое лечение следует приостановить на 10–15 дней, провести активную терапию осложнений цирроза. При положительной динамике лечение может быть возобновлено с редукцией дозы сорафениба/регорафениба на 50%.

Стойкое ухудшение функции печени (Child-Pugh B >7 баллов), развитие осложнений цирроза (асцит-перитонит, гепаторенальный синдром, желудочно-кишечное кровотечение) противоопухолевое лечение завершается до клинически значимого улучшения состояния больного с последующим повторной оценкой показаний к терапии ГЦР.

Варикозное расширение вен пищевода/желудка II–III степени предполагает первичную профилактику желудочно-пищеводного кровотечения неселективными β -адреноблокаторами. Лигирование варикозно расширенных (3 степени) вен проводится при неэффективности медикаментозного лечения, угрозе кровотечения и для вторичной профилактики рецидивного кровотечения.

При снижении уровня альбумина плазмы <28 г/л на фоне противоопухолевого лечения, до плановой эвакуации значительного (>5 литров) количества асцитической жидкости или после лапароцентеза рекомендуется замести-

тельная курсовая терапия 20%-раствором альбумина (100–200 мл/сут., № 5–8) до целевого уровня 32–35 г/л. Цирротический асцит хорошо контролируется адекватной диуретической терапией (спиронолактон до 400 мг/сут., фуросемид) под контролем электролитов крови.

Больным с декомпенсированной функцией печени (CP B/C, >7 баллов) проводится симптоматическая терапия осложнений цирроза и опухолевого процесса. Однако, при выявлении раннего ГЦР (в «Миланских» критериях) оправдана консультация трансплантолога.