

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

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

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-339-351

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, гепатоцеллюлярная карцинома, первичный рак печени, фиброламельлярная карцинома, цирроз печени, трансплантация печени, BCLC, TAxЭ, радиочастотная абляция, сорафениб, гепатит С, гепатит В, HCV, HBV, АФП.

Наиболее распространенная злокачественная опухоль печени – это печеночно-клеточный рак: гепатоцеллюлярная карцинома или гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) – опухоль, исходящая из гепатоцита. Реже встречаются холангиокарциномы или холангиоцеллюлярный рак – опухоли из эпителия внутрипеченочных желчных протоков, смешанные гепатохолангиокарциномы, а также фиброламельлярная карцинома, которая формально пока классифицируется как вариант ГЦР.

ГЦР развивается, как правило, на фоне цирроза печени и/или гепатита любой этиологии (вирусные гепатиты С и В, алкогольный, первичный билиарный и криптогенный), неалкогольного стеатогепатита, аутоиммунного гепатита, вследствие экзогенных токсических повреждений печени (афлатоксины, винилхлорид), в том числе стероидными гормонами, а также при наследственных заболеваниях (дефицит α_1 -антитрипсина, тирозинемия и гемохроматоз) и нарушениях иммунной системы, повреждающих печень с исходом в хронический гепатит и цирроз. Менее 10% случаев ГЦР развивается в здоровой печени.

Наиболее распространенный морфологический вариант ГЦР – аденокарцинома. Реже встречаются смешанная гепатохолангиокарцинома и фиброламельлярный рак печени. ГЦР характеризуется выраженной васкуляризацией, которая является основным диагностическим критерием при КТ или МРТ с контрастированием (накопление контраста в артериальную фазу, вымывание в венозную). Фиброламельлярная карцинома чаще выявляется у подростков и у молодых; не имеет известных факторов риска, отсутствует специфическая для ГЦР васкуляризация опухоли.

I. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Для стадирования ГЦР применяются 7-я редакция классификации по системе TNM AJCC/UICC, которая имеет практическое значение для операбельных случаев заболевания, и классификация BCLC.

Цитирование: Бредер В.В., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Лазарев С.А., Ледин Е.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению гепатоцеллюлярного рака // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С. 339–351.

I.1. Классификация TNM/AJCC

T – первичная опухоль:

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли,

T0 – первичная опухоль не определяется,

T1 – солитарная опухоль без инвазии сосудов,

T2 – солитарная опухоль до 5 см в наибольшем измерении с инвазией сосудов, или множественные опухоли до 5 см в наибольшем измерении без инвазии сосудов.

T3A – множественные опухоли более 5 см в наибольшем измерении без инвазии сосудов,

T3B – солитарная опухоль или множественные опухоли любого размера с инвазией главных ветвей воротной или печеночных вен,

T4 – пухоль (и) с распространением на прилежащие органы за исключением желчного пузыря, или с перфорацией висцеральной брюшины.

Примечание: для классификации плоскость, проецируемая между ложем желчного пузыря и нижней полой веной, делит печень на две доли.

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 – нет признаков отдаленных метастазов,

M1 – имеются отдаленные метастазы.

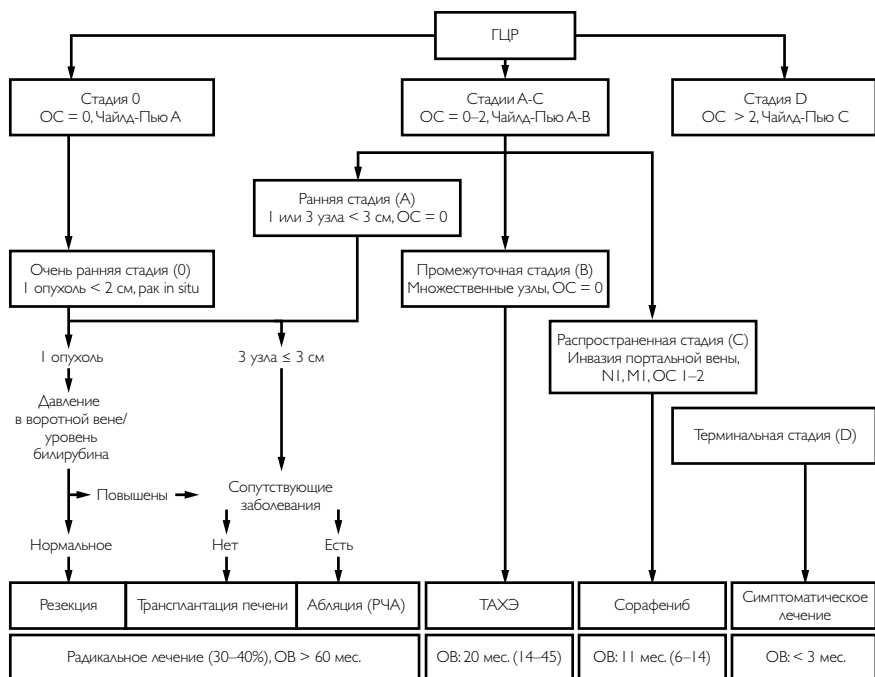
Таблица I. Группировка гепатоцеллюлярного рака по стадиям

Стадия	T	N	M
I	1	0	0
II	2	0	0
IIIA	3	0	0
IIIB	1–3	I	0
IVA	4	Любая	0
IVB	Любая	Любая	I

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

Наиболее часто используемая и распространенная классификация ГЦР, учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояние печени, объективное состояние больного и предполагаемую эффективность лечения (рис. 1). Выделяют пять стадий болезни: от стадии 0 (очень ранней) и А (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.

- Очень ранняя стадия (BCLC 0): солитарная опухоль менее 2 см в диаметре.
- Ранняя стадия (BCLC A): солитарная опухоль печени любого размера или не более 3 узлов максимальным размером до 3 см; опухоль не распространяется на магистральные сосуды печени и соседние анатомические структуры; отсутствуют опухолеспецифические жалобы; общее состояние больного удовлетворительное (по шкале ECOG 0 баллов); компенсированная функция печени (класс цирроза не ниже Child-Pugh A).
- Промежуточная стадия (BCLC B): изолированное бессимптомное множественное опухолевое поражение печени без макрососудистой инвазии; общее состояние больного удовлетворительное (по шкале ECOG 0 баллов); класс цирроза – Child-Pugh A/B.
- Распространенная стадия (BCLC C): имеются симптомы ГЦР, ухудшающие объективное состояние (по шкале ECOG 0–2 балла); опухоль любого размера в сочетании или без инвазии магистральных печеночных сосудов и/или внепеченочным распространением и циррозом Child-Pugh A/B.
- Терминальная стадия (BCLC D): выраженные симптомы, обусловленные опухолью или декомпенсацией цирроза (Child-Pugh C). При небольших размерах опухоли согласно «Миланским критериям» (солитарная <5 см или не более 3 очагов с размерами наибольшего <3 см) возможна ортотопическая трансплантация печени.

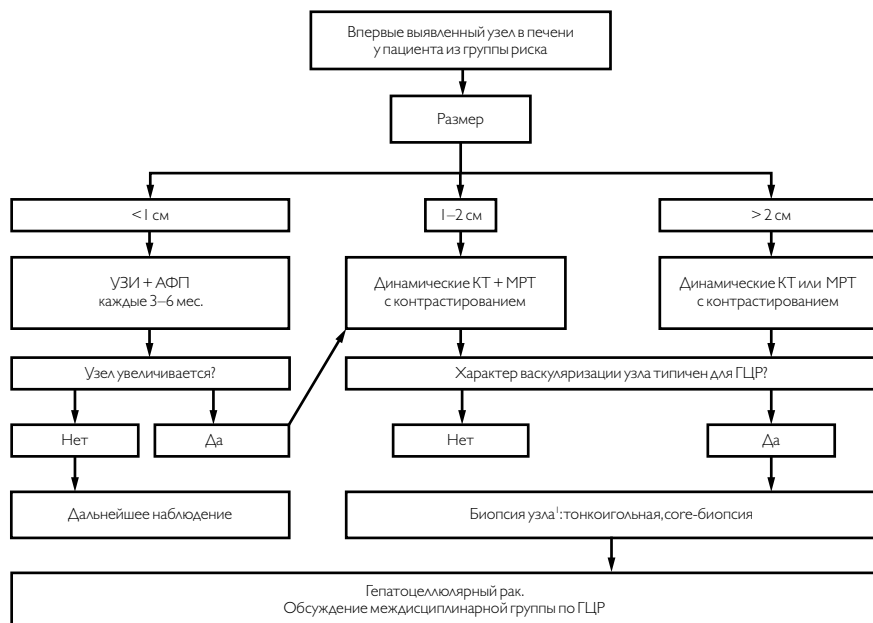


ОВ – медиана продолжительности жизни; ОС – общее состояние; РЧА – радиочастотная абляция; ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация

Рис. 1. Барселонская система стадирования гепатоцеллюлярного рака.

2. ДИАГНОСТИКА

В группах риска развития ГЦР [цирроз печени любой этиологии, носительство вируса гепатита В на фоне активного гепатита или носители вируса гепатита С на фоне фиброза >F2, семейный анамнез ГЦР (для азиатов-мужчин – старше 40 лет и женщин – старше 50 лет)] целесообразно регулярное (каждые 6 мес.) УЗИ печени и определение уровня АФП. Повышение уровня АФП более 25 нг/мл является показанием к углубленному обследованию: КТ/МРТ с контрастированием. Следует помнить, что уровень маркера значительно повышен (>400 нг/мл) примерно в 20% случаев, 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, иногда – при метастатическом раке желудка. При отсутствии опухолевых образований – повторное обследование каждые 3 мес. (УЗИ и/или контрастное КТ/МРТ, контроль АФП). Алгоритм обследования зависит от размеров образования в печени, наличия/отсутствия цирроза (рис. 2).



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

Рисунок 2. Рекомендуемый диагностический алгоритм при подозрении на гепатоцеллюлярный рак.

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

- **сбор жалоб и анамнеза;**
- **осмотр врачебный, определение общего состояния по шкале ECOG;**
- **лабораторная диагностика [клинический и биохимический (+ альбумин, электролиты) анализы крови, АФП, коагулограмма, 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;

- определение антител к ядерному антигену гепатита В (HbсAb) IgG;
- определение антител к гепатиту С (HCV); при положительном результате – определение количества РНК в плазме, определение генотипа и консультация гепатолога.
- **оценка функционального статуса печени по классификации Child-Pugh:** каждый признак в зависимости от выраженности оценивается в баллах от 1 до 3; сумма баллов 5–6, 7–9 и 10–15 соответствуют классам А, В и С по системе Child-Pugh (табл. 2);
- **определение фоновой патологии печени (если имеется);** при циррозе – консультация гепатолога для уточняющей диагностики возможных осложнений цирроза, прогноза течения и сопроводительной терапии;
- **УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;**
- **КТ [4-х фазная (нативная, артериальная, венозная и отсроченная венозная фазы)] и/или динамическая МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием.**
- морфологическая диагностика: диагноз ГЦР считается обоснованным без морфологической верификации, если в цирротически измененной печени два метода (динамическая контрастная КТ и МРТ) независимо друг от друга выявляют типичную для ГЦР васкуляризацию в опухоли; морфологическое подтверждение диагноза с помощью пункционной биопсии (тонкоигольной или core-биопсии с получением столбика ткани) требуется в следующих ситуациях:
 - малый размер опухоли (<2 см) и типичный для ГЦР кровоток;
 - нетипичная васкуляризация узла размером >2 см;
 - расхождение в трактовке результатов контрастных динамических исследований (РКТ/МРТ) в сочетании с нормальным или незначительно повышенным уровнем АФП;
 - наличие любого опухолевого образования в печени не цирротической природы;
- **R-графия органов грудной клетки;**
- МРТ брюшной полости с гепатотропным контрастом (гадоксетовая кислота);
- КТ органов грудной клетки;
- **ЭГДС: наличие/степень варикозного расширения вен пищевода/желудка;**
- **ЭКГ;**
- остеосцинтиграфия при подозрении на метастатическое поражение скелета;
- КТ-ангиография печени при подозрении на внепеченочные метастазы;
- МРТ или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием.

Таблица 2. Классификация Child-Pugh степени тяжести цирроза печени

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
<ul style="list-style-type: none"> • Увеличение протромбинового времени (в норме составляет 12–14 сек.) или • МНО 	<ul style="list-style-type: none"> • на 1–4 сек. • <1,7 	<ul style="list-style-type: none"> • на 4–6 сек. • 1,7–2,3 	<ul style="list-style-type: none"> • на >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)

3. ЛЕЧЕНИЕ

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

3.1. Локальное лечение

3.1.1. Резекция печени

Резекция печени является методом 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 внутриоргано поражение не являются абсолютным противопоказанием к выполнению резекции. Ортотопическая трансплантация печени – метод выбора лечения раннего ГЦР (BCLC 0/A) в случаях, не подходящих для резекции: при выявлении нескольких внутривенных узлов или при декомпенсированном (Child-Pugh B/C) циррозе печени. При определении показаний к трансплантации чаще используются так называемые «Миланские критерии»: размер единственной опухоли не более 5 см или наличие в печени до 3 очагов с диаметром наибольшего узла не более 3 см и отсутствием инвазии в сосуды. Пациенты, ожидающие трансплантацию печени, могут получать как неоадьювантное, так и иное противоопухолевое лечение (терапия «ожидания»), в том числе абляцию, химиоэмболизацию, резекцию печени, сорафениб, 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 до требуемых критериев возможна трансплантация печени как метод радикального лечения. Адьювантная терапия ГЦР не показана.

3.1.1.1. Методы локальной деструкции опухоли

К методам локальной деструкции печени относятся радиочастотная абляция, трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), чрескожная инъекция этанола, стереотаксическая ЛТ. Показаниями к выполнению данных видов лечения являются:

- неоперабельный ГЦР, ограниченный печенью (не более 5 узлов не более 4 см в наибольшем измерении);
- период ожидания трансплантации;
- рецидивы после резекции печени;

3.1.1.1.1. Радиочастотная абляция показана при единичных солитарных опухолевых узлах; при прилежании опухолевого узла к «критичным» органам и структурам целесообразно использовать инъекции этанола. Радиочастотная абляция не показана в следующих случаях:

- множественное поражение;
- большие размеры опухоли (>4 см в диаметре);
- декомпенсированный цирроз (Child-Pugh C);
- внепеченочные проявления заболевания;
- наличие портального шунта;
- не смещаемое прилежание опухолевого узла к органам и крупным желчным протокам.

Для выполнения локальной термической деструкции узлов ГЦР у больных, не подлежащих хирургическому лечению, используется система гипертермического (радиочастотная, микроволновая и др.) либо гипотермического (криоабляция) воздействия. Для проведения данного лечения возможно использование трех видов доступа: интраоперационного, лапароскопического и чрескожного. Вид доступа в каждом случае определяется исходя из конкретной клинической ситуации, оснащенности лечебного учреждения и навыков оператора. Решение о целесообразности выполнения чрескожной термической деструкции должно приниматься мультидисциплинарной комиссией в составе профильного хирурга, химиотерапевта, радиолога и интервенционного радиолога (рентгенохирурга). При положительном решении о необходимости такого лечения 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 4 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. Для усиления эффективности термодеструкции в ряде случаев целесообразно выполнять вмешательство после предварительной ТАХЭ опухоли печени.

Оценка локального ответа на термическое воздействие выполняется с помощью КТ или МРТ с контрастным усилением либо непосредственно после завершения вмешательства либо через 4–6 нед. после вмешательства. Оценка локального ответа должна подтвердить, что планируемый объем деструкции был полностью

достигнут. При успешном выполнении процедуры зона абляции должна выходить за визуализируемую границу опухоли не менее чем на 10 мм (в таком случае вероятность локального рецидива в зоне деструкции минимальна). При подозрении на наличие остаточной опухолевой ткани в зоне воздействия необходимо проведения повторного вмешательства.

3.1.2. Стереотаксическая лучевая терапия или стереотаксическая радиохирurgia ГЦР

Приемлемым, набирающим значимость методом абляции является стереотаксическая ЛТ или стереотаксическая радиохирurgia ГЦР. 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. Для опухолей более 2 см стереотаксическая ЛТ может обеспечивать лучший локальный контроль по сравнению с радиочастотной абляцией.

3.1.3. Трансартериальная химиоэмболизация

Применяется в качестве паллиативного лечения больных ГЦР при нерезектабельном/неоперабельном процессе без признаков инвазии/тромбоза магистральных печеночных сосудов и внепеченочных проявлений заболевания, используется в комбинации с другими методами локального и системного воздействия, может проводиться в период ожидания трансплантации печени, при изолированном внутripеченочном прогрессировании после оперативного лечения, абляции. Согласно классификации BCLC, это случаи с промежуточной (BCLC B) и ранней (BCLC A) стадиями при противопоказаниях к хирургическому лечению. Противопоказания к ТАХЭ печени при ГЦР:

- 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).
- относительные:
 - размер опухоли >10 см;
 - наличие некомпенсированных сопутствующих заболеваний, включающих нарушения функции сердечно-сосудистой и легочной систем, острые инфекционные заболевания, состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение в ближайшие 3 мес;
 - варикозное расширение вен пищевода/желудка 3 степени с высоким риском кровотечения;
 - желчная гипертензия.

Выбор вида ТАХЭ (масляная «раствор цитостатика + липиодол»; комбинированная «раствор цитостатика + липиодол + микросферы из поливинилацетата»; эмболизация микросферами, элиминирующими цитостатик, и др.) зависит от клинической ситуации, технических условий и плана лечения.

3.1.3.1. Масляная ТАХЭ применяется при многоузловом моно- или билобарном поражении не более 70% объема паренхимы печени:

- при многоузловом билобарном поражении ТАХЭ в два этапа (раздельная подолевая ТАХЭ с интервалом 4 нед., далее интервал 6–8 нед. с последующей повторной процедурой);
- интервалы между курсами одномоментной ТАХЭ составляют 6–8 нед.;
- объем лечения: не менее 3 курсов (при сохраненной функции печени и отсутствии внепеченочных проявлений заболевания).

3.1.3.2. ТАХЭ микросферами, элиминирующими цитостатик, выполняется при моно- либо мультинодулярном, монолобарном поражении не более 50% объема 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.

3.1.3.3. Комбинированная (этапная) ТАХЭ:

- вариант А: на первом этапе проводится суперселективная ТАХЭ микросферами зоны доминантного поражения; на втором этапе – масляная селективная химиоэмболизация зоны, не подвергшейся воздействию на первом этапе;
- вариант Б (при моно- либо мультинодулярном монолобарном поражении объемом не более 50% паренхимы печени): на первом этапе проводится суперселективная ТАХЭ микросферами зоны доминантного поражения, на втором этапе – селективная ТАХЭ микросферами зоны, не подвергшейся воздействию на первом этапе.

Оценка эффективности проводится по критериям mRECIST с помощью КТ/МРТ с в/в контрастным усилением. Последующая тактика определяется эффективностью первой ТАХЭ по данным КТ и/или МРТ с контрастированием через 4 нед.:

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

Прогностически более благоприятной группой больных, которым показано ТАХЭ, являются пациенты с узловой формой поражения без цирроза печени, либо с циррозом Child-Pugh А без инвазии в сосуды. При тромбозе ствола воротной вены ТАХЭ не показана. Повторная ТАХЭ при изолированном внутривнутрипеченочном поражении оправдана при длительности эффекта ранее выполненной ТАХЭ более 6 мес.

3.2. Системное (лекарственное) лечение

Лекарственная терапия применяется при локализованном раке как терапия ожидания, может сочетаться с различными методами локального воздействия, при внепеченочном метастазировании, прогрессировании процесса в печени после локальных методов лечения. Согласно классификации BCLC к этой категории относятся случаи заболевания не выше стадии С: объективное состояние больного по шкале ECOG в пределах 0–2, цирроз Child-Pugh A/B.

Основными требованиями для проведения лекарственной терапии являются:

- морфологическая (цитологическая/гистологическая) верификации опухолевого процесса; морфологическая верификация не требуется, если на фоне известного цирроза печени выявляется типичная для ГЦР рентгенологическая картина гиперваскулярной (с вымыванием контраста в венозную фазу) опухоли печени по данным двух независимых (КТ и МРТ) контрастных исследований;
- общее состояние по шкале ECOG 0–1 балл;
- функциональное состояние печени не ниже Child-Pugh A/B;
- лабораторные показатели крови:
 - общий билирубин <51 мкмоль/л;
 - АСТ/АЛТ <5 ВГН;
 - МНО $<1,7$;
 - тромбоциты $>40 \times 10^9$ /л (только для терапии сорафенибом!);
 - АЧН $>1,0 \times 10^9$ /л;
 - креатинин $<1,5$ ВГН;
 - альбумин >28 г/л;
 - уровень электролитов в пределах нормы.

3.2.1. *Сорафениб* является единственным препаратом, статистически значимо увеличивающим выживаемость больных распространенным ГЦР (не выявлено предикторов эффективности). Начальная суточная доза препарата составляет 800 мг/сут., в случае ГЦР при циррозе Child-Pugh B и для ослабленных пациентов – 400 мг/сут., при удовлетворительной переносимости возможна эскалация до 800 мг/сут. При развитии выраженной (≥ 2 степени) специфической токсичности доза может быть снижена до 600/400/200 мг/сут. При развитии токсичности 3–4 степени необходимы перерыв в приеме препарата на 1 неделю и симптоматическая терапия. При уменьшении токсичности <2 степени прием сорафениба возобновляется в редуцированной дозе на фоне симптоматической терапии. При признаках токсичности лечения сорафенибом в дозе 200 мг через день – отмена терапии. Опухолевый тромбоз магистральных сосудов (чаще, воротной вены и/или ее внутripеченочных ветвей), сниженный уровень тромбоцитов ($<40 \times 10^9$ /л) в отсутствие геморрагического синдрома, компенсированный цирроз (Child-Pugh A) не являются абсолютными противопоказаниями к терапии сорафенибом. Терапия прогрессирующего ГЦР после трансплантации печени (на фоне иммуносупрессивной терапии) сопровождается более выраженной токсичностью: сорафениб в этой

ситуации назначается в начальной дозе 400 мг/сут., при удовлетворительной переносимости возможна эскалация до 600–800 мг/сут.

3.2.2. Вторая линия лекарственной терапии ГЦР оправдана у больных в удовлетворительном общем состоянии, при компенсированной функции печени. Регорафениб (160 мг/сут. внутрь в 1–21 дни каждые 4 нед.) является единственным препаратом, статистически значимо увеличивающим выживаемость больных ГЦР с прогрессированием на фоне терапии сорафенибом.

3.2.3. Химиотерапия ГЦР эффективна в ~20% случаев, не увеличивает продолжительности жизни; в ряде случаев может рассматриваться в качестве лечебной опции у больных ГЦР без цирроза при прогрессировании на сорафенибе. Применяются платиносодержащие режимы в сочетании с гемцитабином.

Рекомендуемые режимы лекарственной терапии ГЦР представлены в табл. 3.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии гепатоцеллюлярного рака

<i>Сорафениб 800 мг/сут. (по 400 мг 2 раза в день) внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности</i>
<i>Гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 25–30 мг/м² в/в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед.</i>
<i>Гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни + оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й и 15-й дни, каждые 2 нед.</i>
<i>Цисплатин 20 мг/м² в/в в 1–4-й дни + ИФН-α 5 млн. Ед. п/к в 1–4-й дни + доксорубин 40 мг/м² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 400 мг/м² в/в в 1–4-й дни, каждые 3 нед.</i>

3.3. Лечение фиброламеллярной карциномы

Фиброламеллярная карцинома (ФЛК) чаще встречающейся у молодых больных без фоновой патологии печени, представляет особую проблему. Основным методом лечения – хирургический (включая трансплантацию печени), часто выполняются операции по удалению солитарных внепеченочных метастазов. Эффективность химиоэмболизации ФЛК неизвестна. Системное лечение метастатической фиброламеллярной карциномы проводится с использованием сорафениба, ХТ на основе платиновых режимов в сочетании с гемцитабином, доксорубицином, капецитабином. ЛТ в ряде случаев позволяет эффективно контролировать локальные проявления/осложнения опухолевого процесса.

3.4. Сопроводительная терапия и лечение фоновой патологии печени

3.4.1. При хроническом вирусном гепатите В (или носительстве HBV) 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 и количества копий вируса в плазме.

- 3.4.2.** Хронический вирусный гепатит С чаще всего не влияет на возможности проведения системной противоопухолевой терапии. Специфическая противовирусная терапия интерфероновыми режимами не проводится. Влияние безинтерфероновых режимов лечения вирусного гепатита С на течение ГЦР пока неизвестно.
- 3.4.3.** Неспецифическая профилактика лекарственного поражения печени осуществляется с помощью препаратов урсодезоксихолевой кислоты (10–15 мг/кг/сут.), S-адеметионина (800 мг/сут.). Назначение препаратов эссенциальных фосфолипидов неэффективно.
- 3.4.4.** Особенности лечения больных ГЦР на фоне цирроза печени

Необходимо подробное обследование, направленное на исключение или уточнение выраженности цирроза печени (классификация Child-Pugh) на всем протяжении противоопухолевого лечения, в том числе оценка проявлений портальной гипертензии (асцит, варикозное расширение вен пищевода и желудка, спленомегалия, тромбоцитопения, печеночная энцефалопатия) и других осложнений цирроза (асцит-перитонит, гепаторенальный синдром). Декомпенсация цирроза печени на фоне противоопухолевого лечения иногда расценивается как клиническое прогрессирование ГЦР: при отсутствии убедительных признаков прогрессирования опухоли необходимо адекватное лечение осложнений цирроза. При нарастании проявлений печеночной недостаточности ($\geq +2$ балла по классификации Child-Pugh от исходного) противоопухолевое лечение следует приостановить на 10–15 дней и провести терапию осложнений цирроза. При положительной динамике лечение может быть возобновлено с редукцией дозы сорафениба на 50%. При стойком ухудшении функции печени (Child-Pugh B >7 баллов), развитии осложнений цирроза (асцит-перитонит, гепаторенальный синдром, желудочно-кишечное кровотечение) противоопухолевое лечение приостанавливается до клинически значимого улучшения состояния больного с последующей повторной оценкой показаний к терапии ГЦР.

При варикозном расширении вен пищевода/желудка II–III степени необходима первичная профилактика желудочно-пищеводного кровотечения неселективными β -адреноблокаторами. Лигирование варикозно расширенных (до 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 (сорафениб) рекомендуется заместительная курсовая терапия раствором альбумина 20% (100–200 мл № 5–8) до целевого уровня 32–35 г/л. Цирротический асцит эффективно контролируется адекватной диуретической терапией (верошпирон до 400 мг/сут., фуросемид) под контролем уровня электролитов крови.