

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: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-371-384

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, фиброламеллярная карцинома, цирроз печени, трансплантация печени, BCLC, TAxЭ, PЧА, абляция, сорафениб, регорафениб, гепатит С, гепатит В, HCV, HBV, АФП

Наиболее распространённая 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 фиброламеллярная карцинома, которая формально пока классифицируется как вариант ГЦР.

ГЦР развивается, как правило, на фоне цирроза печени 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 распространённый морфологический вариант ГЦР — аденокарцинома. Реже встречаются смешанная гепатохолангиокарцинома и фиброламеллярный 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). Фиброламеллярная карцинома чаще выявляется у подростков и у молодых; не имеет известных факторов риска, отсутствует специфическая для ГЦР васкуляризация опухоли.

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, 2018 (том 8). С. 371–384

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Для стадирования ГЦР применяются 7-я редакция классификации по системе TNM Международного противоракового союза AJCC/UICC, которая имеет практическое значение для операбельных случаев заболевания и Барселонская система стадирования (BCLC).

1.1. 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 печёночных вен

T4 – опухоль (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 – отдалённые метастазы:

Mx – недостаточно данных для определения отдалённых метастазов

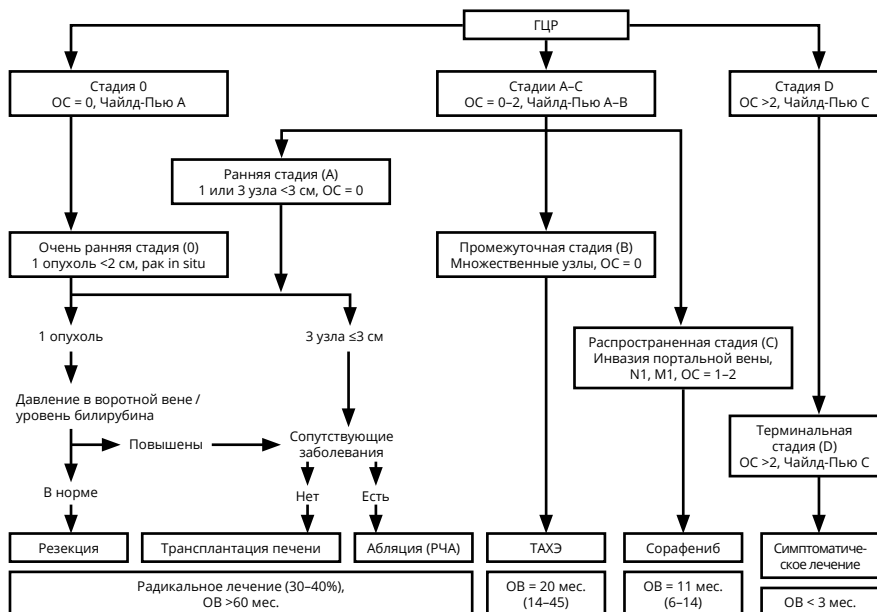
M0 – нет признаков отдалённых метастазов

M1 – имеются отдалённые метастазы.

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

Наиболее часто используемая и распространённая классификация ГЦР, учитывает распространённость опухолевого процесса, функциональное состояние печени, объективное состояние больного и предполагаемую эффективность лечения (рис. 1). 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.



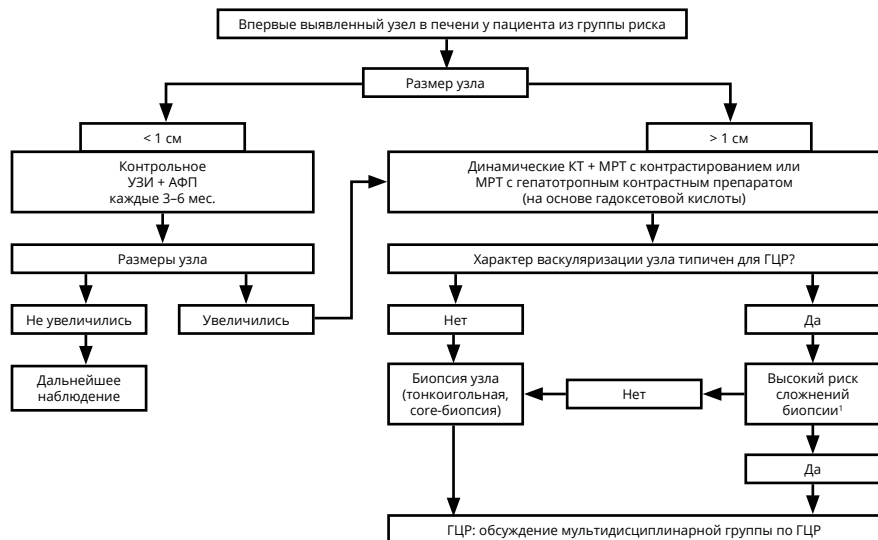
ОВ — медиана продолжительности жизни; ОС — общее состояние

Рисунок 1. Барселонская система стадирования гепатоцеллюлярного рака.

- 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.
- Распространённая стадия (BCLC C): имеются симптомы ГЦР, ухудшающие объективное состояние (по шкале ECOG 0–2 балла); опухоль любого раз-

мера в сочетании или без инвазии магистральных печёночных 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.



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

Рисунок 2. Рекомендуемый диагностический алгоритм для пациента из группы риска при подозрении на ГЦР.

2. ДИАГНОСТИКА

В группах риска развития ГЦР (цирроз печени любой этиологии, носительство вируса гепатита В, 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 углублённому 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

маркёра 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).

Обследование направлено на уточнение распространённости опухолевого процесса, выраженности фоновой патологии печени, оценку объёма и возможности проведения оптимального противоопухолевого лечения. При наличии абсолютных противопоказаний к противоопухолевому лечению объём 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 (HBcAb) 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. 1);
- **определение фоновой патологии печени (если имеется);** при циррозе — консультация гепатолога для уточняющей диагностики возможных осложнений цирроза, оценки прогноза течения и сопроводительной терапии;
- **УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;**
- **УЗИ печени с контрастированием** — высокоинформативный метод уточняющей диагностики раннего ГЦР в цирротической печени в условиях высокоспециализированного центра;
- **КТ, 4-х фазная (нативная, артериальная, венозная и отсроченная венозная фазы) и/или динамическая МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием;**
- **МРТ брюшной полости с гепатотропным контрастом (гадоксетовая кислота)** предпочтительно для всех случаев сопутствующего цирроза печени;
- **МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием.**

- морфологическая диагностика: диагноз ГЦР считается установленным без морфологической верификации, если в цирротически изменённой печени два метода обследования (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 нецирротической печени;
- **Р-графия органов грудной клетки;**
- КТ органов грудной клетки;
- **ЭГДС: наличие/степень варикозного расширения вен пищевода/желудка;**
- **ЭКГ;**
- остеосцинтиграфия при подозрении на метастатическое поражение скелета;
- КТ-ангиография печени — в сложных случаях при планировании хирургического лечения; является неотъемлемой составной частью (первый этап) химиоэмболизации опухолей печени;
- ПЭТ-КТ (с холином, ФДГ); ПЭТ-КТ с 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 в/в контрастированием.

Таблица 1. 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, распространённость опухолевого процесса, функциональные резервы печени, объективное состояние больного и прогноз основного и фонового заболеваний печени. Наилучшие результаты могут быть получены при обсуждении результатов диагностики и определении плана лечения мультидисциплинарной группой по ГЦР на базе специализированных центров.

3.1. Локальное лечение

3.1.1. Оперативное лечение

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 внутриорганный поражение не являются абсолютным противопоказанием к выполнению резекции.

Ортопеченочная 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 неoadъювантное, так и иное противоопухолевое лечение (терапия «ожидания»), в том числе абляцию, химиоэмболизацию, резекцию печени, сорафениб, что увеличивает вероятность выполнения трансплантации печени, способствует отбору больных с менее агрессивными случаями ГЦР. При успешном консервативном лечении случаев местно-распространённого ГЦР, не подходящих исходно под критерии трансплантации, и «понижении» стадии до требуемых критериев возможна трансплантация печени как метод радикального лечения. Адъювантная терапия ГЦР не показана.

3.1.2. Методы локальной деструкции опухоли

К методам локальной деструкции печени относятся РЧА, ТАХЭ, чрескожная инъекция этанола, стереотаксическая ЛТ.

Для выполнения локальной термической деструкции узлов ГЦР у больных, не подлежащих хирургическому лечению, используется система гипертермического (радиочастотная, микроволновая, др.) либо гипотермического (криоабляция) воздействия. Вид доступа (интраоперационный, лапароскопический или чрескожный) в каждом случае определяется с учётом конкретной клинической ситуации, оснащённости лечебного учреждения и навыков оператора. Решение о целесообразности термической или иной деструкции должно приниматься

мультидисциплинарной комиссией с участием профильного хирурга, химиотерапевта, радиолога и интервенционного радиолога (рентгенохирурга). При положительном решении о необходимости такого лечения дальнейшее планирование тактики терапии осуществляется 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, при которых возможна деструкция, условно определяют как ≤ 3 см в диаметре и ≤ 5 узлов. Возможна деструкция узлов большего диаметра, но частота локальных рецидивов существенно увеличивается при опухолях >3 см в наибольшем измерении. Для усиления эффективности термодеструкции в ряде случаев целесообразно выполнять вмешательство после предварительной ТАХЭ опухоли печени. Отдалённые результаты применения РЧА при опухолях <3 см, по данным рандомизированных исследований и метаанализов не хуже, чем результаты резекции печени. Оценка локального ответа на термическое воздействие выполняется по критериям mRECIST с помощью КТ или МРТ с контрастным усилением непосредственно после завершения вмешательства либо через 4–6 нед. после вмешательства. Оценка локального ответа должна подтвердить, что планируемый объём 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.

3.1.2.1. Чрескожная инъекция этанола

Чрескожная инъекция этанола в опухолевый узел — метод лечения очень раннего (BCLC 0) ГЦР при невозможности проведения РЧА.

3.1.2.2. Стереотаксическая ЛТ или стереотаксическая радиохирургия ГЦР

Метод является приемлемым, набирающим значимость методом абляции. Кандидатами для стереотаксической ЛТ являются пациенты с отсутствием внепеченочного поражения, ограниченным объёмом поражения (≤ 3 очагов) и удовлетворительной функцией печени. Для опухолей >2 см стереотаксическая ЛТ может обеспечивать лучший локальный контроль по сравнению с РЧА.

3.1.2.3. Трансартериальная химиоэмболизация

Метод применяется в качестве паллиативного лечения больных ГЦР при нерезектабельном/неоперабельном процессе без признаков инвазии/тромбоза магистральных печёночных сосудов и внепеченочных проявлений заболевания, в комбинации с другими методами локального и системного воз-

действия, в период ожидания трансплантации печени, при изолированном внутривнутрипеченочном прогрессировании после оперативного лечения, абляции. Согласно классификации BCLC, это случаи промежуточной (BCLC B) и ранней (BCLC A) стадий при противопоказаниях к хирургическому лечению. Проведение ТАХЭ опухоли в печени при наличии внепеченочных проявлений опухолевого процесса не улучшает отдалённых результатов лечения. Противопоказаниями к проведению ТАХЭ печени при ГЦР являются:

- абсолютные:
 - декомпенсированный цирроз (Child-Pugh C);
 - поражение более 75% объёма печени;
 - тромбоз ствола воротной вены;
 - наличие артерио-венозной печёночной фистулы, не подлежащей окклюзии;
 - почечная недостаточность (креатинин 2 мг/дл или клиренс креатинина < 30 мл/мин.).
- относительные:
 - размер опухоли > 10 см;
 - наличие декомпенсированных сопутствующих заболеваний, включающих нарушения функций органов сердечно-сосудистой, лёгочной 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 вида ТАХЭ (масляная «раствор цитостатика + липиодол»; комбинированная «раствор цитостатика + липиодол + микросферы из поливинилацетата»; эмболизация микросферами DEB и др.) зависит от клинической ситуации, технических условий и плана лечения. Наиболее часто используются доксорубин или эпирубицин, цисплатин. Оценка эффективности ТАХЭ проводится с помощью КТ/МРТ с в/в контрастным усилением по критериям mRECIST.

- Масляная ТАХЭ применяется при многоузловом моно- либо билобарном поражении, занимающем 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 недель;
 - кратность введения — не менее 3 курсов (при сохранной функции печени и отсутствии внепеченочных проявлений заболевания).
- ТАХЭ микросферами DEB выполняется при моно- или мультинодулярном монолобарном поражении, занимающем 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.

- Комбинированная (этапная) ТАХЭ:
 - вариант А: на первом этапе проводится суперселективная ТАХЭ микросферами DEB зоны доминантного поражения; на втором этапе — масляная селективная химиэмболизация зоны, не подвергшейся воздействию на первом этапе;
 - вариант Б (при моно- или мультинодулярном монолобарном поражении объемом не более 50% паренхимы печени): на первом этапе проводится суперселективная ТАХЭ микросферами DEB зоны доминантного поражения, на втором этапе — селективная ТАХЭ микросферами DEB 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 показана; рекомендуется выполнение КТ и/или МРТ с контрастированием через каждые 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 показана ТАХЭ, являются пациенты с узловой формой поражения без цирроза печени или с циррозом Child-Pugh A без инвазии в сосуды. При тромбозе ствола воротной вены ТАХЭ не показана. Отсутствие эффекта ТАХЭ после двух последовательно выполненных сеансов (отсутствие зоны некроза в эмболизированных узлах, появление новых узлов в зоне воздействия) является показанием к смене лечения. Повторная ТАХЭ при изолированном внутривенном поражении оправдана при длительности эффекта ранее выполненной ТАХЭ более 6 мес.

3.1.2.4. Трансартериальная радиоэмболизация

Метод может использоваться при BCLC A в качестве терапии ожидания, а также при BCLC B и C с тромбозом магистральных вен. Применение йод-131-липиодола показало противоречивые результаты в отношении эффективности и имеет низкую доказательную базу. Применение микросфер с иттрием-90 увеличило медиану общей продолжительности жизни при BCLC B до 16,9–17,2 мес., а при BCLC C — до 10–12 мес.

Основные противопоказания: поражение более 70% объеме печени, наличие артерио-венозного шунта.

3.2. Системное лекарственное лечение ГЦР

Показано больным ГЦР в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–2 балла), при сохранной функции печени (Child-Pugh A/B — 5–7 баллов), невозможности применения локальных методов лечения (резекции, трансплантации печени, локо-регионарных методов лечения), при внутрипеченочном локализованном раке как терапия ожидания трансплантации печени, в сочетании с различными методами локального воздействия, при внепеченочном метастазировании и/или прогрессировании процесса в печени после применения локальных методов лечения. 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 R-логическая картина гиперваскулярной (с вымыванием контраста в венозную фазу) опухоли печени по данным двух независимых (КТ и МРТ) контрастных исследований;
- общее состояние по шкале ECOG 0–2 балла;
- функциональное состояние печени не ниже Child-Pugh A/B (7 баллов);
- лабораторные показатели крови:
 - общий билирубин <51 мкмоль/л;
 - АСТ/АЛТ <5 ВГН;
 - МНО <1,7;
 - тромбоциты >40 × 10⁹/л (только для терапии сорафенибом!);
 - АЧН >1,0 × 10⁹/л;
 - креатинин <1,5 ВГН;
 - альбумин >28 г/л;
 - уровень электролитов в пределах нормы.

3.2.1. Первая линия терапии ГЦР

Сорафениб — препарат выбора, достоверно увеличивающий выживаемость больных распространённым ГЦР (нет предикторов эффективности). Начальная суточная доза препарата — 800 мг; в случае цирроза Child-Pugh B (7 баллов), у 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 суточная доза может быть снижена до 600/400/200 мг. Поскольку токсичность, ассоциированная с применением сорафениба (диарея, АГ, ЛПС) является биологическим предиктором лучшей выживаемости при условии продолжения терапии, целесообразно предпринять все меры по коррекции токсичности. При развитии токсичности 3–4 степени необходимы перерыв в приёме препарата на 1 неделю и активная симптоматическая терапия. При уменьшении токсичности <2 степени приём 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 её внутривенных ветвей), тромбоцитопения ($>40 \times 10^9/\text{л}$) в отсутствие геморрагического синдрома и при компенсированном циррозе (Child-Pugh A) не являются абсолютным противопоказанием к терапии сорафенибом. 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. (табл. 3).

3.2.2. Вторая линия терапии

Регорафениб рекомендуется больным с прогрессированием на фоне приёма сорафениба (при переносимости сорафениба в дозе ≥ 400 мг/сут.) при условии удовлетворительного общего состояния (по ECOG 0–1 балл) и при компенсированной функции печени (Child-Pugh A). Регорафениб является препаратом выбора, статистически значимо увеличивающим выживаемость больных ГЦР после прогрессирования на фоне приёма сорафениба. Назначение регорафениба возможно через 1–2 нед. после окончания приёма сорафениба; стандартный режим предполагает приём препарата в дозе 160 мг/сут. однократно в 1–21-й дни каждые 4 нед. или в начальной дозе 80–120 мг/сут. в 1–21-й день каждые 4 нед. для пациентов, имеющих факторы риска развития токсичности (редукция дозы сорафениба до 400 мг/сут. в анамнезе). В том случае, если лечение начато в сниженной дозе и по прошествии 10–12 дней приёма регорафениба не отмечено симптомов токсичности ≥ 2 степени оправдана эскалация суточной дозы препарата до стандартной (160 мг/сут.) (табл. 3). Поскольку регорафениб имеет схожий с сорафенибом профиль токсичности рекомендации по симптоматической терапии совпадают.

При непереносимости сорафениба в дозе < 400 мг/сут. к моменту окончания I линии терапии лечение регорафенибом противопоказано.

3.2.3. Цитотоксическая химиотерапия ГЦР

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

Таблица 2. Рекомендуемые режимы лекарственного лечения гепатоцеллюлярного рака

| | |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Таргетная терапия | Сорафениб 800 мг/сут. (по 400 мг \times 2 раза/сут.) внутрь до прогрессирования или непереносимой токсичности |
| | Регорафениб 160 мг/сут. в 1–21-й дни, каждые 4 нед. |
| Полихимиотерапия | Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1 и 8 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. |

К перспективным вариантам лечения ГЦР (кроме фиброламеллярной карциномы) относится иммунотерапия ингибиторами контрольных точек анти-PD1/PD-L1 и анти-CTLA-4. Настоятельно рекомендуется лечение пациентов в рамках соответствующих клинических исследований (clinicaltrials.gov).

3.2.4. Лечение фиброламеллярной карциномы

Лечение фиброламеллярной карциномы, 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 неизвестна. Системное лечение метастатической формы 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.

3.3. Сопроводительная терапия и лечение фоновой патологии печени

3.3.1. При хроническом вирусном гепатите В

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 отдалённые результаты.

3.3.2. Хронический вирусный гепатит С

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 изучается в клинических исследованиях и в рутинной практике не рекомендуется. 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.

3.3.3. Неспецифическая терапия

В качестве неспецифической терапии для профилактики лекарственного поражения печени рекомендуются препараты урсодезоксихолевой кислоты (10–15 мг/кг/сут.), S-адеметионина (800 мг/сут.). Назначение эссенциальных фосфолипидов неэффективно.

3.3.4. 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 выявление портальной гипертензии (асцит, варикозное расширение вен пищевода и желудка, спленомегалия, тромбоцитопения, печёночная 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 печёночной недостаточности ($\geq +2$ балла по классификации Child-Pugh 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 (ТАХЭ, сорафениб), до плановой эвакуации значительного (>5 литров) количества асцитической жидкости или после лапароцентеза рекомендуется заместительная курсовая терапия раствором альбумина 20% (100–200 мл № 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 некомпенсированной функцией печени (Child-Pugh B/C, >7 баллов) рекомендуется симптоматическая терапия осложнений цирроза и опухолевого процесса. Однако при выявлении раннего ГЦР (согласно «Миланских» критериев) оправдана консультация трансплантолога.