

БРЕДЕР В. В., ЛАКТИОНОВ К. П.
BREDER V. V., LAKTIONOV K. P.

Гепатоцеллюлярный рак промежуточной стадии. BCLC B – официальные рекомендации, как стратегия базисного лечения и точка отсчета в оценке эффективности новых подходов

Цитирование: Бредер В. В., Лактионов К. П. Гепатоцеллюлярный рак промежуточной стадии. BCLC B – официальные рекомендации, как стратегия базисного лечения и точка отсчета в оценке эффективности новых подходов // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. С. – 29–35.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1–29–35

Резюме

Представлен анализ Барселонской клинической классификации (BCLC) гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Подробно освещены лечебные рекомендации, предлагаемые BCLC для промежуточной стадии, рассмотрены современные мировые тенденции по внедрению эффективных лечебных стратегий. Проведен анализ клинической гетерогенности промежуточной стадии (BCLC B), проблем диагностики и лечения. Подчеркнута важность стандартизованного алгоритма обследования для точной диагностики промежуточной стадии ГЦР. Рассмотрены перспективы оптимизации лечебных стратегий при BCLC B: поиск и создание возможностей для радикального оперативного лечения, а также рациональное использование консервативных методов – химиоэмболизации и системной терапии – в лечении неоперабельных больных ГЦР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

гепатоцеллюлярный рак, BCLC, TAx3, цирроз печени, сорафениб, категория ALBI

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Лактионов Константин Павлович – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения клинических биотехнологий (хирургическое отделение № 13 торако-абдоминального отдела) НИИ клинической онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва, e-mail: lkoskos@mail.ru

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР, гепатоцеллюлярная карцинома – ГЦК, или печеночно-клеточный рак) – самая частая первичная опухолевая патология печени (>85%), агрессивного течения с неблагоприятным прогнозом – 5-летняя выживаемость не превышает 15%. [1] Среди причин онкологической смертности в мире ГЦР занимает 2 место – около 746,000 больных умерли в 2012 г. [2], [3].

ГЦР характеризуется выраженным разнообразием вариантов клинического течения, в основе которого лежит молекулярно-генетическая и анатомическая гетерогенность собственно злокачественного процесса, а также вариантов и особенностей фоновой патологии печени – гепатитов различной этиологии, степени выраженности цирроза печени и его осложнений. Принято считать, что ГЦР относится к осложнениям многолетнего воспалительного процесса в печени с цирротической трансформацией печени, хотя в 15% случаев не удается найти очевидного фактора риска злокачественной трансформации гепатоцитов.

ОСОБЕННОСТИ СТАДИРОВАНИЯ ГЦР. КЛАССИФИКАЦИЯ BCLC

На сегодня в РФ при систематизации результатов лечения ГЦР используется только классификация TNM, не учитывающая многих особенностей течения печеночноклеточного рака

и потому имеющая весьма ограниченное практическое значение [4], [5]. В медицинском сообществе различных стран разработан ряд оригинальных классификаций ГЦР. Все системы стадирования ГЦР, кроме TNM/AJCC-7, включают компоненты для оценки функции печени и выраженности цирроза. Классификация Child – Pugh (С-Р, Чалд-Пью, ЧП) была разработана и используется для оценки выраженности цирроза печени [6], и хотя она не учитывает характеристик опухоли, но очень важна для оценки перспектив выживаемости, ассоциированных с циррозом. Поэтому, при формулировании диагноза ГЦР обязательно подтверждение/исключение факта цирроза и его актуальное стадирование по классификации С-Р. Функциональный класс печени по С-Р, безотносительно степени выраженности фиброза и цирроза, рассматривается либо как специальный компонент систем стадирования ГЦР, либо частично с учетом его составляющих (альбумин, билирубин). Но, далеко не все случаи печеночно-клеточного рака развиваются на фоне цирроза; и правильно ли оценивать выраженность функциональных нарушений, ассоциированных с хроническими заболеваниями печени различной этиологии и/или степенью повреждения паренхимы опухолевым процессом этим инструментом клинко-лабораторной оценки цирроза? Кроме того, некоторые переменные, включенные в классификацию Child – Pugh, могут быть взаимосвязаны

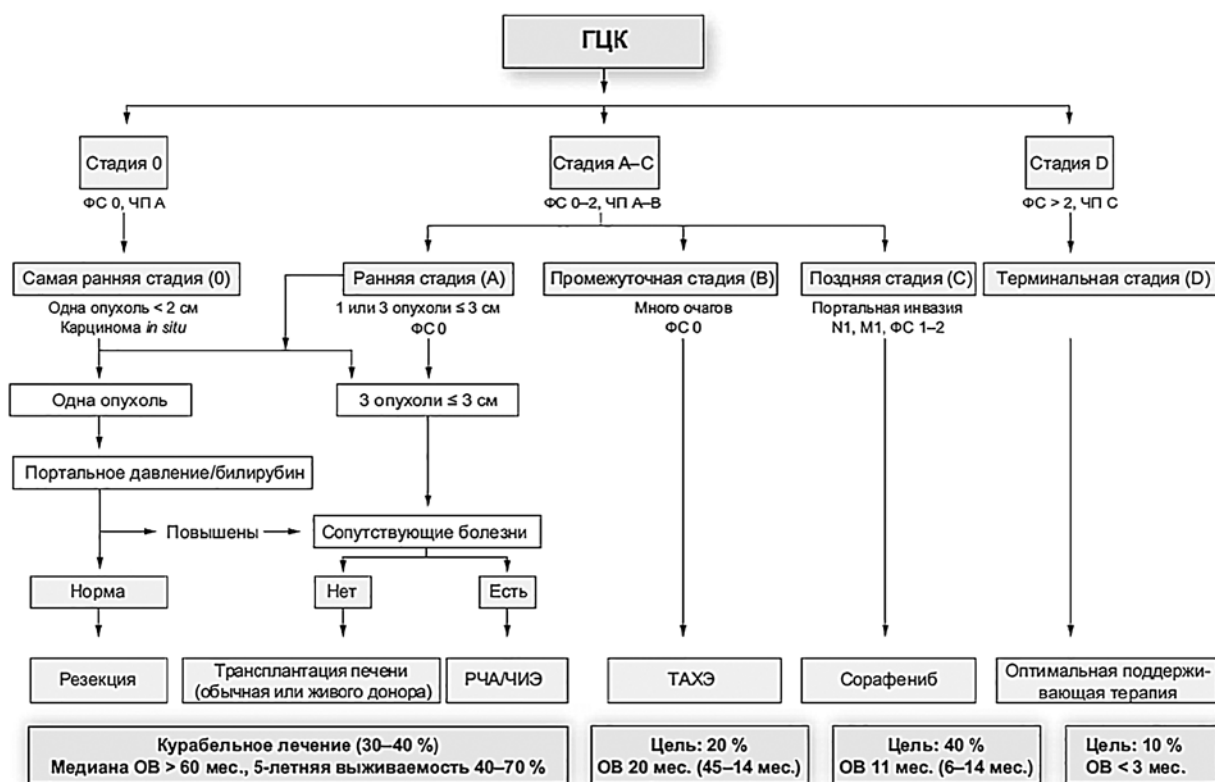


Рис. 1. Клиническая Барселонская классификация рака печени (Barcelona Clinic Liver Cancer – BCLC) и лечебные стратегии (модифицировано из Forner et al. [11]). ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; ФС – функциональный статус пациента по шкале ECOG; ЧП – функциональный статус выраженности цирроза по Child-Pugh (Чайлд-Пью); РЧА – радиочастотная абляция; ЧИА – чрескожная инъекция этанола; ТАХЭ – транс-артериальная химиоэмболизация; ОВ – общая выживаемость

заны: например, асцит и уровень сывороточного альбумина. Градация асцита в оригинальной классификации Child – Pugh основывалась на клиническом определении свободной жидкости в брюшной полости, тогда как современная РКТ или УЗвТ выявляют минимальный асцит. Нет однозначных рекомендаций оценки значимости асцита с учетом доступной и, часто, эффективной терапии диуретиками. Не ясно, как правильно трактовать асцит, ассоциированный с тромбозом воротной вены.

Разработанные системы стадирования ГЦР в большинстве своем не лишены недостатков по причине неполного учета всех четырех главных факторов: стадии опухолевого процесса, функционального состояния печени, ОС больного и предполагаемой эффективности лечения. Наиболее полно эти параметры учтены в Барселонской системе стадирования, или BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer, или Барселонская классификация ГЦР), предложенной советом экспертов по ГЦР в 1999 на основании анализа данных нескольких когортных и рандомизированных контролируемых исследований [7]. Система активно совершенствовалась, используя новые данные в 2003 г включена очень ранняя 0 стадия ГЦР, позднее в систему введены показания для химиоэмболизации при промежуточной стадии [8], а в 2008 г. с появлением сорафениба – показания к системной терапии [9]. Классификация BCLC используется международными гепатологическими ассоциациями: европейской – EASL [10] с 2001 года, и американской – AASLD при лечении ГЦР [11].

Используя данные о распространенности опухолевого процесса, функциональной состоятельности печени, объективного состояния больного (ОС или ФС, шкала ECOG) и симптомах ГЦР «Барселонская» классификация разделяет

пациентов на пять стадий болезни (от 0 стадии – очень ранней, и А – ранней, до стадии D – терминальной) (рис.). Кроме того, система BCLC связывает эти состояния болезни с рекомендуемыми оптимальными лечебными стратегиями и прогнозом опухолевого процесса. На вариант выбора лечения влияют уровень билирубина, портальная гипертензия, наличие опухоль-ассоциированных симптомов и статус объективного состояния больного по шкале ECOG.

Очень ранний ГЦР (BCLC стадия 0) – опухоль <2 см в диаметре без сосудистой инвазии и узлов-сателлитов, у пациента без жалоб и при удовлетворительной функции печени (CP A) в российской популяции встречается очень редко. Действующие в развитых странах государственные программы активного наблюдения за группами риска ГЦР и возможности доклинической диагностики малых опухолей позволяет выявлять ГЦР до 5–10% (Европа), а в Японии ~30% на очень ранней стадии [12]. Пятилетняя выживаемость 0 стадии BCLC после резекции или трансплантации печени достигает 80–90% [13] и ~70% при использовании локальной абляции [14].

Диагноз **раннего ГЦР**, что по классификации BCLC соответствует стадии А устанавливается при выявлении солитарной опухоли от 2 до 5 см или не более 3 узлов максимальным размером <3 см в диаметре, ECOG-0 и Child-Pugh A/B. При естественном течении (без лечения) болезни на этой стадии медиана ОВ составляет ~36 мес. Пятилетняя ОВ при раннем ГЦР после резекции, трансплантации печени или абляции достигает 50–70% [15][16]. Размер главного узла и мультицентричность (солитарный 2–5 см, 3 узла <3 см) – каждая из этих категорий влияют на результат лечения. Для абляции, как опции лечения раннего ГЦР, главными прогностическими параметрами будут цирроз Child-Pugh A, размер опухоли

и эффект воздействия [17]. Поскольку трансплантация печени потенциально может излечить и от рака, и от фоновой патологии печени для кандидатов на эту операцию были определены ГЦР-ассоциированные факторы прогноза (солитарная опухоль, <5 см или до 3 узлов <3 см), известные как т.н. «Миланские критерии» трансплантации печени при ГЦР.

Широко распространено мнение о неблагоприятном прогнозе ОВ для нерезектабельного ГЦР с ожидаемой медианой ОВ менее 1 года. Анализ весьма гетерогенных результатов (2-летняя выживаемость: 8–50% [18], [19]) позволил разработчикам классификации BCLC выделить три основных подгруппы пациентов неоперабельным процессом: промежуточный ГЦР, распространенный и терминальный.

Промежуточную стадию – BCLC B – можно рассматривать как отражение современных проблем диагностики и лечения ГЦР. Биологическая и клиническая гетерогенность, как правило, мультифокального опухолевого процесса, ограниченного только печенью без признаков инвазии магистральных сосудов, определяют потенциальное многообразие подходов при лечении.

Для нелеченного ГЦР промежуточной (BCLC B, многоузловое несимптомное опухолевое поражение печени без признаков инвазии) стадии ожидаемая медиана ОВ составляет 16 месяцев [20], [21] или 49% к 2 годам [20]. Согласно мета-анализу клинических исследований химиоэмболизация увеличивает выживаемость в этой группе больных до 19–210 месяцев [20]. Но и здесь, внутри промежуточной стадии BCLC B, отмечается существенная разнородность медианы ОВ – от 36–45 месяцев [22], [23] при хорошем непосредственном эффекте ТАХЭ, до 11 месяцев при отсутствии какого-либо дальнейшего лечения (группа плацебо из исследования SHARP для больных BCLC B) [24].

Случаи солидных опухолей >5 см также могут рассматриваться на 1 этапе как показание к хирургическому лечению, поскольку современная МРТ с высокой степенью достоверности может исключить поражение опухолью крупных сосудов – чаще при ХВГ В – ассоциированном ГЦР. Вероятно, это объясняется более благоприятным биологическим течением солитарных опухолей. Отсутствие клинически определяемой портальной гипертензии и нормальный уровень билирубина – главные предикторы выживаемости после резекции солидной опухоли [25].

Распространенный ГЦР (BCLC стадия C): Главными признаками распространенного опухолевого процесса считаются наличие симптомов опухолевого поражения, ухудшение объективного состояния (ECOG 1–2, определяемое опухолевым процессом), распространение опухоли на магистральные сосуды (либо печеночные сегментарные, либо вовлечение ветвей/ствола воротной вены, в том числе опухолевый тромбоз) или внепеченочное распространение (метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов или отдаленные метастазы). При этом ожидаемая медиана продолжительности жизни больных без лечения не превышает 6 месяцев [26], или 25% к 1 году [18].

Конечно, прогноз заболевания зависит и от функционального состояния печени, в связи с наличием и выраженностью фоновой патологии печени, и от иных индивидуальных параметров здоровья пациента. До 2008 года возможности противоопухолевого лечения на этой стадии заболевания были крайне ограниченные. Только после публикации позитивных результатов плацебо-контролируемого исследования SHARP [24] об увеличении ОВ при лечении сорафенибом до 10,7 мес для всей группы включенных в исследование (BCLC B – 14,7 мес, BCLC C – 9,5 мес) лечебная опция терапии сора-

фенибом больных ГЦР в стадии BCLC C включена в официальные рекомендации. Это исследование подтвердило важность функционального состояния печени: выживаемость больных с сохраненной функцией печени (Child–Pugh A) – 7 месяцев, при декомпенсации (Child–Pugh B) – 5 месяцев.

Поздний ГЦР (BCLC D): Конечная стадия заболевания характеризуется опухолевым процессом, определяющим неудовлетворительное состояние пациентов (ECOG 3–4), либо декомпенсацию функций печени вследствие цирроза. Медиана выживаемости при BCLC D3–4 месяца [7] или 11% к 1 году [18]. В классифицировании раннего ГЦР на фоне декомпенсированного цирроза Child–Pugh C в стадию BCLC D с крайне неблагоприятным прогнозом есть внутреннее противоречие системы BCLC: при условии выполнения трансплантации печени пациент получает значимый шанс на выздоровления. В отличие от однажды установленной стадии TNM в классификацию BCLC заложена концепция миграции стадии: внутripеченочное прогрессирование процесса после радикального оперативного лечения или абляции повышает стадию с, например BCLC A до BCLC B или C. И наоборот: выраженный противоопухолевый эффект ТАХЭ с уменьшением размеров солитарных внутripеченочных очагов (BCLC B) до «Миланских критериев» трансплантации печени (BCLC A) – так называемый downstaging, или понижение стадии, позволяет выполнить потенциально радикальное оперативное вмешательство – трансплантацию, абляцию или резекцию печени.

Классификация BCLC, как хороший валидированный инструмент оценки рисков широко используется в клинических исследованиях. Но в азиатском регионе мира она имеет ограниченное применение. В странах Азии преобладает ГЦР на фоне хронического вирусного гепатита В (ХВГ В), часто в отсутствие цирроза и функциональных нарушений печени. Высокий уровень хирургии печени и, как правило, сохранная функция печени пациента определяют более агрессивный лечебный подход, что отражает недавно предложенная Гонконгская классификация рака печени (Hong Kong Liver Cancer staging system, HKLC) [27].

Из-за несимптомного прогрессирования на фоне клинически очевидной фоновой патологии, где даже в группе риска развития ГЦР (цирроз печени любой этиологии) в отсутствие активных скрининговых программ, опухолевый процесс выявляется часто уже в промежуточной и/или распространенной стадии. Более того, у части больных с малыми опухолями отмечается декомпенсация функций печени [28]. В российской популяции (данные РОНЦ им.Н.Н.Блохина; Бредер В.В, в печати) из 380 больных ГЦР, направленных в клинику для определения тактики лечения (селективная группа) промежуточная стадия была выявлена в 44,7% случаев, что в 4,5 раза превышало число пациентов с BCLC0+A (n=38).

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ BCLC B. РЕКОМЕНДАЦИИ И ПРАКТИКА

Согласно Барселонской классификации в этой стадии заболевания лечение чаще всего начинается с трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) [11], [29], [30].

Тем не менее, ряд исследований указывают, что стадия BCLC B включает в себя весьма гетерогенную популяцию больных ГЦР с различной степенью выраженности нарушения функций печени и вариабельной внутripеченочной распространенностью опухолевого процесса [28], [31], [32]. В клинической практике подобная гетерогенность не может не отразиться на выборе лечебной стратегии в пользу более широкого разнообразия с использованием не только ТАХЭ,

но и хирургического лечения в некоторых случаях [33], [34]. Группа экспертов, принимая во внимание значимую гетерогенность группы больных промежуточной стадией ГЦР, предложила выделить соответствующие подгруппы внутри BCLC В в соответствии с возможными и применяемыми в рутинной практике вариантами лечения [33]. При этом больные ГЦР BCLC В на основании выраженности нарушения функции печени (Child-Pugh), размеров опухоли выше Миланских, но в пределах расширенных критериев трансплантации, известных как «До семи», а также наличия опухоли-ассоциированных жалоб (ECOG-1) подразделялись на четыре подгруппы, с предложением вариантов лечения стандартного и потенциально возможного лечения [31]. При этом среди возможных вариантов лечения появлялась опция трансплантации печени не только в рамках критериев «До семи», но и при более выраженном процессе без инвазии в магистральные сосуды. Авторы считали возможным и проведение системного лечения сорафенибом больных BCLC В при невозможности или неэффективности ТАХЭ.

Предложенная подклассификация стадии BCLC В основана только на умозрительном мнении экспертов, и ее прогностическая значимость не тестировалась в проспективных исследованиях. Результаты ряда ретроспективных анализов, оценивших ее прогностическую силу, противоречивы из-за применения и оценки авторами нестандартизованных лечебных подходов [35], [36], [37], [38].

ПРАКТИЧЕСКИЕ И МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ BCLC В

Качественная оценка внутривисцерального распространения опухолевого процесса в печени – сложная рентгенодиагностическая проблема, требующая высокой квалификации рентгенолога при соблюдении стандартизованных алгоритмов. В случае ГЦР промежуточной стадии (BCLC В) для кандидата на хирургическое лечение особенно важна правильная интерпретация – опухолевый/диспластический/регенераторный узел – мелких (<2 см) очагов в цирротически измененной печени. Американская (AASLD) и европейская (EASL) гепатологические ассоциации, в лучевой диагностике ГЦР рекомендуют 4-фазную компьютерную или магнитно-резонансную томографию с внутривенным контрастированием экстрацеллюлярными контрастными веществами. Новые критерии динамического анализа изображения, методики MPT с использованием гепатоспецифического контраста, DWI – анализ, может увеличить чувствительность методов выявления малых внутривисцеральных узлов [39].

Цирроз печени и, вместе с ним, правильная оценка выраженности функциональных нарушений и резервов печени являются ключевыми факторами, часто определяющими выбор максимально эффективного и возможного противоопухолевого лечения ГЦР. И, если для трансплантации степень декомпенсации печени в большей степени влияет на очередность в листе ожидания, то для потенциальной резекции печени, абляции, химиоэмболизации или системного лечения она может быть принципиальным противопоказанием к противоопухолевому лечению. При исходно компенсированном циррозе (CP A) часто отмечается уменьшение функциональных резервов печени, как осложнение естественного течения фоновой патологии печени и/или противоопухолевого лечения. Больные циррозом даже после радикального лечения, не говоря о химиоэмболизации, нуждаются в постоянном мониторинге функции печени.

На сегодня, пожалуй, единственным видом адъювантного лечения после радикальной резекции печени является противовирусная терапия гепатита В аналогами нуклеозидов. Значимое увеличение длительности безрецидивного периода при применении эффективной анти-HBV терапии объясняется известной прямой зависимостью агрессивности HBV-ассоциированного ГЦР от уровня титра ДНК вируса [40]. Подобная корреляция увеличения выживаемости на фоне эффективной анти-HBV терапии отмечена и после ТАХЭ [41].

HCV-ассоциированный ГЦР чаще всего выявляется в цирротически измененной печени. Пока неясно, может ли современная направленная комбинированная безинтерфероновая противовирусная терапия гепатита С, помимо случаев трансплантации печени, значимо улучшить выживаемость больных ГЦР после радикального или паллиативного лечения.

Эффективное консервативное лечение локализованного ГЦР является благоприятным фактором прогноза выживаемости. Уменьшение выраженности проявлений первично неоперабельной болезни – при сокращении размеров опухолевых узлов может рассматриваться как способ понижения стадии заболевания и возможность перевода в операбельное состояние. При наличии всех возможных видов хирургического вмешательства (трансплантация, резекция печени) чрезвычайно важна правильная интерпретация результатов локального (ТАХЭ, абляция) и системного воздействия. Своевременное рассмотрение возможностей радикального лечения при объективном эффекте может сделать возможным выздоровление пациента первично неоперабельным процессом.

При промежуточной стадии ГЦР некоторые хирургические школы предлагают шире использовать резекции печени, демонстрируя хорошие результаты. Но максимально агрессивное использование локального, в первую очередь, хирургического лечения, там где это возможно, оправдано при биологически малоактивных опухолях, с небольшим метастатическим потенциалом. В качестве критериев агрессивности опухоли нужно рассматривать известные клинические, диагностические и лабораторные признаки, коррелирующие с ухудшением выживаемости: распространенность опухолевого процесса, неудовлетворительное объективное состояние пациента (статус ECOG), высокий уровень АФП, инвазию опухоли в магистральные сосуды, сахарный диабет и употребление алкоголя [57].

При BCLC В системное лечение проводится, как правило, только при противопоказаниях к локальным воздействиям, при прогрессировании после операции, абляции и химиоэмболизации. С другой стороны: важно своевременно останавливаться в использовании повторных ТАХЭ, там, где можно спрогнозировать неочевидную противоопухолевую эффективность и/или клинически значимую токсичность [42], [43]. Своевременный отказ от локорегионарного воздействия при прогнозируемой малой эффективности повторной ТАХЭ и своевременное начало системной терапии увеличивают продолжительность жизни больных ГЦР BCLC В [44], [45].

Лечение сорафенибом достоверно увеличивает продолжительность жизни больных ГЦР, но редко дает выраженные объективные эффекты [46]. Данные исследований по эффективности комбинированного применения ТАХЭ и сорафениба неоднозначны: в клинических исследованиях 3 фазы (SPACE) комбинация локального и системного воздействия не увеличивало общей выживаемости [47]. Хотя несколько ранее проведенных исследований 2–3 фазы продемонстрировали значимое преимущество комбинированного подхода [48], [49].

СИСТЕМНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ BCLC B

Сорафениб – таблетированный мультитаргетный ингибитор тирозинкиназ, подавляющий пролиферацию опухолевых клеток и неоангиогенез с 2007 года остается единственным вариантом системного лечения распространенного ГЦР, который увеличивает продолжительность жизни больных [50], [51]. Несомненная клиническая польза сочетается с предсказуемым профилем токсичности препарата. Подгрупповой анализ исследования SHARP подтвердил безопасность и эффективность сорафениба как для BCLC стадии B, так и стадии C [52]. Медиана выживаемости для получавших сорафениб составила 14,5 мес для больных BCLC B (n=54) и 9,7 мес при BCLC стадии C (n=245), при контроле роста опухоли 50% и 42%, соответственно [52].

В повседневной практике пациентам BCLC стадии B, не подходящим для ТАХЭ, или прогрессирующим после химиоэмболизации (на основании концепции BCLC о миграции лечебной тактики в пределах той же стадии) часто назначается сорафениб [52], [53]. Например, больной ГЦР BCLC стадией B без объективного эффекта после двух сеансов ТАХЭ может быть переведен на потенциально эффективное лечение сорафенибом [30].

Хотя в показаниях к назначению сорафениба указано, что состояние печени пациентов должно быть компенсированным функционально (не хуже C–P A), данные больших наблюдательных исследований свидетельствуют об отсутствии достоверных различий в частоте нежелательных явлений и в дозовой интенсивности режима применения сорафениба при циррозе различной выраженности (C–P A и C–P B) [54], [55]. Совершенно очевидно, что определение функциональных возможностей печени с использованием класса цирроза (или суммы баллов) по C–P далеко не всегда позволяет отобрать правильных кандидатов на потенциально эффективное лечение. Одним из перспективных инструментов объективной оценки функции печени является категория ALBI – расчет-

ный индекс (номограмма) глубины нарушений, основанный на определении уровня альбумина и общего билирубина плазмы крови [56]. Увеличение значения категории ALBI от A1 (норма) до значения A3 по данным многофакторного анализа (Бредер В.В. 2016) большой когорты больных (n=380) в отличие от класса цирроза по C–P достоверно коррелирует с ухудшением выживаемости [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последние исследования гепатоканцерогенеза наглядно демонстрируют выраженное внутри- и междоопухолевое разнообразие молекулярно-генетических поломок, как правило, развивающихся в результате длительного хронического воспаления. Еще предстоит понять возможное влияние вероятного этиологического фактора на особенности течения ГЦР. Для случаев формально ограниченного печенью процесса наиболее практически значимым для выбора лучшего метода лечения может стать углубленный морфологический и/или молекулярно-генетический анализ опухоли, а лучше нескольких опухолей, в первую очередь для выделения случаев потенциально благоприятного – неметастатического или агрессивного-метастатического фенотипа. Попытки создать молекулярно-генетическую классификацию ГЦР предпринимаются уже более 10 лет, но среди предлагаемых вариантов готовой к практическому использованию нет.

Продолжаются активные дискуссии между хирургами, интервенционистами, терапевтами относительно приоритетных вариантов лечения ГЦР промежуточной стадии. Несомненно, только в результате постоянного продуктивного диалога в рамках мультидисциплинарной группы можно увеличить эффективность медицинской помощи: поиск обоснованных возможностей для выполнения радикального лечения должен сочетаться со взвешенным консервативным подходом, направленным на увеличение продолжительности жизни неоперабельных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R. et al. Cancer statistics, 2014 // CA. Cancer J. Clin. 2014. Vol. 64, № 1. P. 9–29.
2. Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN2012 // Int. J. Cancer. 2015. Vol. 136, № 5. P. E359–E386.
3. Bray F. et al. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008 // Int. J. Cancer. 2013. Vol. 132, № 5. P. 1133–1145.
4. Greene F. L., Sobin L. H. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. // CA. Cancer J. Clin. Vol. 58, № 3. P. 180–190.
5. AJCC Cancer Staging Manual | Stephen Edge | Springer [Electronic resource]. URL: <http://www.springer.com/us/book/9780387884400> (accessed: 22.03.2016).
6. Pugh R. N. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. // Br. J. Surg. 1973. Vol. 60, № 8. P. 646–649.
7. Llovet J. M., BrúC., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. // Semin. Liver Dis. 1999. Vol. 19, № 3. P. 329–338.
8. Llovet J. M., Burroughs A., Bruix J. Hepatocellular carcinoma. // Lancet (London, England). 2003. Vol. 362, № 9399. P. 1907–1917.
9. Llovet J. M. et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. // J. Natl. Cancer Inst. 2008. Vol. 100, № 10. P. 698–711.
10. Bruix J. et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. // J. Hepatol. 2001. Vol. 35, № 3. P. 421–430.
11. Forner A. et al. Hepatocellular carcinoma. // Lancet. Elsevier, 2012. Vol. 379, № 9822. P. 1245–1255.
12. Kudo M. Review of 4th Single Topic Conference on HCC. Hepatocellular carcinoma: International consensus and controversies. // Hepatol. Res. 2007. Vol. 37 Suppl 2. P. S83–S87.
13. Tabrizian P., Roayaie S., Schwartz M. E. Current management of hepatocellular carcinoma. // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20, № 30. P. 10223–10237.
14. Livraghi T. et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular

- carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? // *Hepatology*. 2008. Vol. 47, № 1. P. 82–89.
15. Llovet J. M., Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. // *J. Hepatol*. 2008. Vol. 48 Suppl 1. P. S20–S37.
 16. Arai S. et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. // *Hepatology*. 2000. Vol. 32, № 6. P. 1224–1229.
 17. Sala M. et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. // *Hepatology*. 2004. Vol. 40, № 6. P. 1352–1360.
 18. Cabibbo G. et al. Natural history of untreatable hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study. // *World J. Hepatol*. 2012. Vol. 4, № 9. P. 256–261.
 19. Lopez P. M., Villanueva A., Llovet J. M. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma – an updated analysis of randomized controlled trials. // *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2006. Vol. 23, № 11. P. 1535–1547.
 20. Llovet J. M., Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. // *Hepatology*. 2003. Vol. 37, № 2. P. 429–442.
 21. Lencioni R. Management of hepatocellular carcinoma with transarterial chemoembolization in the era of systemic targeted therapy // *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. Elsevier Ireland Ltd, 2012. Vol. 83, № 2. P. 216–224.
 22. Takayasu K. et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 131, № 2. P. 461–469.
 23. Burrell M. et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. // *J. Hepatol*. 2012. Vol. 56, № 6. P. 1330–1335.
 24. Llovet J. M. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. // *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol. 359, № 4. P. 378–390.
 25. Llovet J. M., Fuster J., Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. // *Hepatology*. 1999. Vol. 30, № 6. P. 1434–1440.
 26. Llovet J. M. et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. // *Hepatology*. 1999. Vol. 29, № 1. P. 62–67.
 27. Yau T. et al. Development of Hong Kong liver cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. // *Gastroenterology*. Elsevier, Inc, 2014. Vol. 146, № 7. P. 1691–1700.e3.
 28. Giannini E. G. et al. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: How best to do it? 2013. Vol. 19, № 47. P. 8808–8821.
 29. Bruix J., Sherman M. AASLD PRACTICE GUIDELINE Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update // *Hepatology*. 2010. Vol. 42, № July. P. 1–35.
 30. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. // *J. Hepatol*. European Association for the Study of the Liver, 2012. Vol. 56, № 4. P. 908–943.
 31. Bolondi L. et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma: Proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions // *Semin. Liver Dis*. 2012. Vol. 32, № 4. P. 348–359.
 32. Leoni S. et al. Adherence to AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma in clinical practice: experience of the Bologna Liver Oncology Group. // *Dig. Liver Dis*. Elsevier, 2014. Vol. 46, № 6. P. 549–555.
 33. Piscaglia F., Bolondi L. The intermediate hepatocellular carcinoma stage: Should treatment be expanded? // *Dig. Liver Dis*. Elsevier, 2010. Vol. 42 Suppl 3. P. S258–S263.
 34. Cucchetti A. et al. When to perform hepatic resection for intermediate-stage hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. 2015. Vol. 61, № 3. P. 905–914.
 35. Ha Y. et al. Clinical appraisal of the recently proposed Barcelona Clinic Liver Cancer stage B subclassification by survival analysis. // *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2014. Vol. 29, № 4. P. 787–793.
 36. Wang J.–H. et al. Validation and modification of a proposed substaging system for patients with intermediate hepatocellular carcinoma. // *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2015. Vol. 30, № 2. P. 358–363.
 37. Weinmann A. et al. Survival analysis of proposed BCLC B subgroups in hepatocellular carcinoma patients. // *Liver Int*. 2014. № 3. P. 1–10.
 38. Yamakado K., Hirota S. Sub-classification of intermediate-stage (Barcelona Clinic Liver Cancer stage-B) hepatocellular carcinomas // *World J. Gastroenterol*. 2015. Vol. 21, № 37. P. 10604–10608.
 39. Choi S. H. et al. Diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma <3 cm with hepatocyte-specific contrast-enhanced magnetic resonance imaging. // *J. Hepatol*. Elsevier, 2016. Vol. 64, № 5. P. 1099–1107.
 40. Sun P. et al. Nucleot(s)ide analogues for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative treatment: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, № 7.
 41. Zhou Z.–G. et al. Impact of oral anti-hepatitis B therapy on the survival of patients with hepatocellular carcinoma initially treated with chemoembolization. // *Chin. J. Cancer*. ???, 2015. Vol. 34, № 1. P. 14.
 42. Kadalayil L. et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer // *Ann. Oncol*. 2013. Vol. 24, № 10. P. 2565–2570.
 43. Adhoute X. et al. Usefulness of staging systems and prognostic scores for hepatocellular carcinoma treatments // *World J. Hepatol*. 2016. Vol. 8, № 17. P. 703.
 44. Arizumi T. et al. Effectiveness of Sorafenib in Patients with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Refractory and Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma // *Liver Cancer TACE Refract. HCC Liver Cancer*. 2015. Vol. 44. P. 253–262.

45. Ogasawara S. et al. Efficacy of sorafenib in intermediate-stage hepatocellular carcinoma patients refractory to transarterial chemoembolization // *Oncol.* 2014. Vol. 87, № 6. P. 330–341.
46. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau G-Y, Yang J, Kudo M E.A. STORM: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant sorafenib after resection or ablation to prevent recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC). // *J Clin Oncol.* 2014. Vol. 32, № suppl 4. P. abstr 4006.
47. Lencioni R. et al. Sorafenib or Placebo plus TACE with Doxorubicin-Eluting Beads for Intermediate-Stage HCC: Phase II, Randomized, Double-Blind SPACE Trial // *J. Hepatol.* 2016. P. 44.
48. Pawlik T. M. et al. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29, № 30. P. 3960–3967.
49. Kudo M. et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma // *Eur. J. Cancer.* Elsevier Ltd, 2011. Vol. 47, № 14. P. 2117–2127.
50. Llovet J. J. M. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359, № 4. P. 378–390.
51. Cheng A.– L. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. // *Lancet. Oncol.* Elsevier, 2009. Vol. 10, № 1. P. 25–34.
52. Bruix J. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. // *J. Hepatol.* European Association for the Study of the Liver, 2012. Vol. 57, № 4. P. 821–829.
53. Raoul J. L. et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization // *Cancer Treat. Rev.* Elsevier Ltd, 2011. Vol. 37, № 3. P. 212–220.
54. Lencioni R. et al. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafeNib): Second interim analysis // *Int. J. Clin. Pract.* 2014. Vol. 68, № 5. P. 609–617.
55. Iavarone M. et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. // *Hepatology.* 2011. Vol. 54, № 6. P. 2055–2063.
56. Johnson P. J. и др. An assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: A new evidence-based approach – The ALBI grade // *J. Clin. Oncol.* 2015. Т. 33, № 6. С. 550–558.
57. Бредер В. В., и др. Факторы прогноза выживаемости больных гепатоцеллюлярным раком в российской популяции пациентов. Опыт Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина. // *Вестник ФГБУ» РОНЦ им. Н. Н. Блохина», т. 27, № 2–2016, стр 75–82.*