

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ

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

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-25

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, фиброламеллярная карцинома, цирроз печени, BCLC, TAxЭ, PЧА, абляция, иммунотерапия, атезолизумаб, бевацизумаб сорафениб, регорафениб, ленватиниб, кабозантиниб, рамуцирумаб, ниволумаб, ипилимумаб гепатит С, гепатит В, HCV, HBV, АФП

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

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

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

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

Цитирование: Бредер В.В., Балахнин П.В., Вишке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В., Петкау В.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных гепатоцеллюлярным раком. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).25

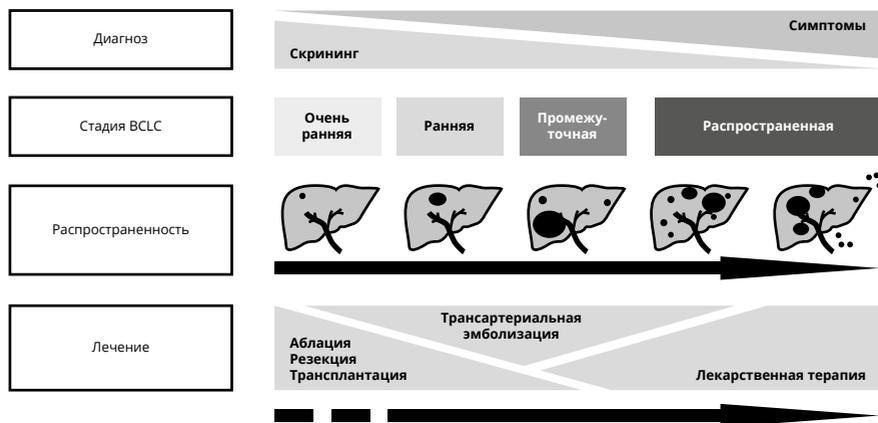


Рисунок 1. Клиническое течение ГЦР и варианты лечения.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

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

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

- T** — первичная опухоль
- T_x** — оценить первичную опухоль невозможно
- T0** — признаков первичной опухоли нет
 - T1a** — одиночная опухоль < 2 см в наибольшем измерении, с сосудистой инвазией или без нее
 - T1b** — одиночная опухоль > 2 см в наибольшем измерении, без сосудистой инвазии
- T2** — одиночная опухоль с сосудистой инвазией > 2 см или множественные опухоли не более 5 см в наибольшем измерении
- T3** — множественные опухоли и одна опухоль > 5 см в наибольшем измерении
- T4** — одиночная или множественные опухоли любого размера с прорастанием в крупную ветвь воротной вены либо в печеночную вену, либо прорастание в соседние органы, включая диафрагму (кроме желчного пузыря), или прорастание висцеральной брюшины
- N** — регионарные лимфатические узлы. Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы ворот печени (расположенные в печеночно-двенадцатиперстной связке)

- Nx** — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов
- N0** — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
- N1** — имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами
- M** — отдаленные метастазы
- Mx** — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
- M0** — отдаленных метастазов нет
- M1** — имеются отдаленные метастазы
- pTNM** — патогистологическая классификация. Требования к определению категорий pT, pN, pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N, M
- G** — гистопатологическая дифференцировка
- Gx** — степень дифференцировки не может быть установлена
- G1** — высокая степень дифференцировки
- G2** — средняя степень дифференцировки
- G3** — низкая степень дифференцировки
- G4** — недифференцированные опухоли.

Таблица 1. Группировка по стадиям ГЦР

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

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

Наиболее часто используемая и распространенная классификация ГЦР учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояние печени, объективное состояние больного и предполагаемую эффективность лечения (рис. 2). Выделяют пять стадий болезни: от стадий 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 ГЦР безотносительно наличия/отсутствия цирроза печени. Важная особенность этой классификации состоит в том, что в ней предложен алгоритм лечения в зависимости от стадии заболевания. В последней редакции этой классификации (2018 г.) вместо класса цирроза по Child–Pugh используется

термин «сохранная функция печени», что может укладываться в нарушение функций печени, описываемых в пределах Child–Pugh A–B < 8 баллов.

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

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

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

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

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

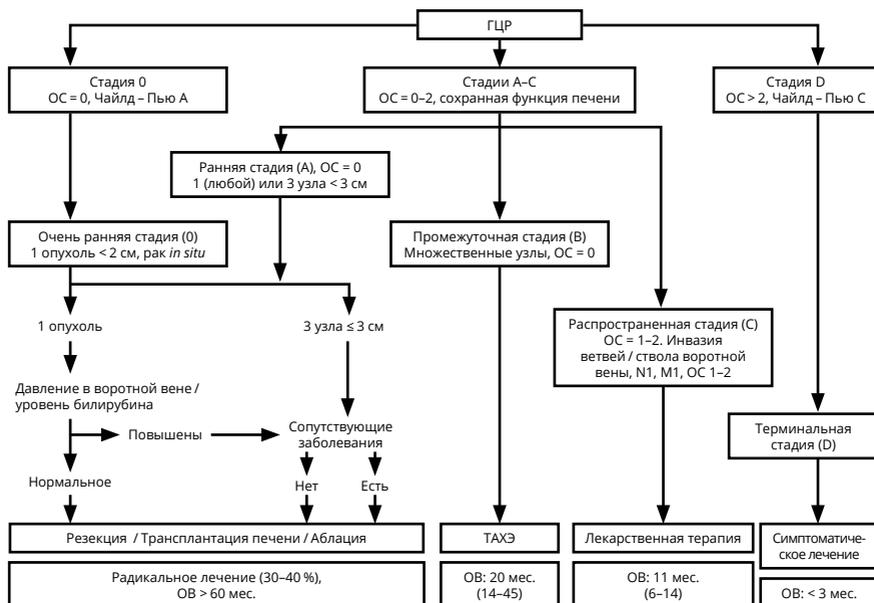
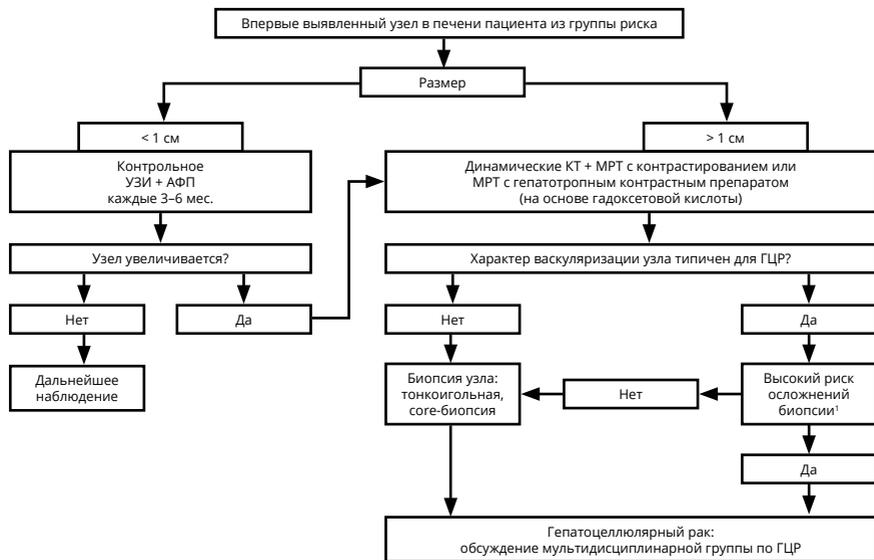


Рисунок 2. BCLC или Барселонская система стадирования гепатоцеллюлярного рака.

2. ДИАГНОСТИКА

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

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



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

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

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

- Сбор жалоб и анамнеза, уточнение наличия факторов риска развития ГЦР.
- Осмотр врачебный, определение статуса ECOG.
- Лабораторная диагностика: клинический (+тромбоциты) и биохимический (+ альбумин, электролиты) анализы крови, АФП, коагулограмма (протромбиновое время, МНО), общий анализ мочи.
- Панель вирусных гепатитов
 - Определение поверхностного антигена в гепатите В (HBsAg)
 - При HBsAg+: определение HBeAg, HBeAb и количественное определение ДНК HBV, консультация гепатолога для решения вопроса о противовирусной терапии.
 - Определение антител к ядерному антигену гепатита В (HBcAb) IgG.
 - Определение антител к гепатиту С (HCV), если позитивные: определение количества РНК в плазме, определение генотипа и консультация гепатолога.
- Оценка функционального статуса печени по классификации Child – Pugh (CP). Каждый признак в зависимости от выраженности оценивается в баллах от 1 до 3 (табл. 2). Сумма баллов 5–6, 7–9 и 10–15 классифицируются как CP класса А, В и С соответственно. Применение таких калькуляторов объективной оценки функции печени как ALBI или PALBI возможно после их валидации в крупных клинических исследованиях.

Таблица 2. Балльная система оценки функции печени Child – Pugh

Характеристика	1 балл	2 балла	3 балла
Энцефалопатия (степень)	Нет	I–II степень (или компенсируется медикаментозно)	III–IV степень (или рефрактерная)
Асцит	Нет	«Незначительный»	«Умеренный»
Альбумин плазмы (г/дл)	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Увеличение протромбинового времени, сек. (выше N = 12–16 сек.) или МНО	+ 1–4 сек. < 1,7	+ 4–6 сек. 1,7–2,3	> + 6 сек. > 2,3
Билирубин общий	1–2 мг/дл (или < 34,2 мкмоль/л)	2–3 мг/дл (или 34,2–51,3 мкмоль/л)	> 3 мг/дл (или > 51,3 мкмоль/л)

- Определение фоновой патологии печени (если присутствует, оценка выраженности, прогноза для жизни).

- при циррозе и вирусных гепатитах: консультация гепатолога для уточняющей диагностики возможных осложнений гепатитов и цирроза, прогноза течения и подбора противовирусной/сопроводительной терапии.
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.
- Ультразвуковое исследование печени с контрастированием — высокоинформативный метод уточняющей диагностики раннего ГЦР в цирротической печени в условиях высокоспециализированного центра; обязательная оценка состоятельности кровотока в бассейне воротной вены.
- КТ, 4-фазная (нативная, артериальная, венозная и отсроченная венозная фазы) и/или динамическая МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. МРТ брюшной полости с гепатотропным контрастом (гадоксетовая кислота) предпочтительно для всех случаев сопутствующего цирроза печени.
 - Диагноз ГЦР считается обоснованным без морфологической верификации, если в цирротически измененной печени динамическая контрастная КТ и МРТ выявляют типичную для ГЦР васкуляризацию в опухоли.
- МРТ с гадоксетовой кислотой имеет преимущества перед МРТ с внеклеточными контрастными средствами. Несмотря на более низкую специфичность для диагностики ГЦР, МРТ с гадоксетовой кислотой обладает более высокой чувствительностью для выявления узлов, либо атипичного ГЦР, либо диспластических узлов. Повышенная чувствительность при обнаружении очагов поражения приводит к снижению риска рецидива заболевания. Интенсивность сигнала поражения в гепатобилиарную фазу является прогностическим фактором. Негиперваскулярные, не ГЦР-узлы, гипointенсивные в гепатобилиарную фазу, имеют более высокий риск прогрессирования до типичного ГЦР, чем изо- или гиперинтенсивные узлы.
- Морфологическое подтверждение диагноза: пункционная биопсия опухоли печени (тонкоигольная или с получением столбика ткани core-биопсия, предпочтительно для дифференциальной диагностики) при:
 - малом размере опухоли (< 2 см) и типичном для ГЦР кровотоке;
 - нетипичной васкуляризации узла размером > 2 см;
 - расхождениях в описании и трактовке контрастных динамических исследований (РКТ/МРТ) в сочетании с нормальным или незначительно повышенным уровнем АФП;
 - выявлении любого опухолевого образования в нецирротической печени:
 - для уточняющей диагностики раннего и высокодифференцированного ГЦР целесообразна консультация гистопрепаратов в специализированных центрах;
 - при технической невозможности морфологической верификации диагноза следует предпринять дополнительный диагностический поиск с учетом рекомендаций врачебного консилиума.
- Рентгенография органов грудной клетки.
- КТ органов грудной клетки.

- ЭГДС: наличие/степень варикозного расширения вен пищевода/желудка, эрозивно-язвенных изменений.
- ЭКГ.
- Остеосцинтиграфия при подозрении на метастатическое поражение скелета.
- КТ-ангиография печени в сложных случаях при планировании хирургического лечения; является также неотъемлемой составной частью (первый этап) химиоэмболизации опухолей печени.
- ПЭТ-КТ (с холином, ФДГ). ПЭТ-КТ с глюкозой (ФДГ) обладает низкой чувствительностью (на ПЭТ-позитивный ГЦР приходится только 40% случаев) и специфичностью. Повышенное значение SUV говорит об агрессивности процесса и предполагает низкую эффективность локальных видов лечения. ПЭТ-КТ с холином может быть эффективна для выявления внепеченочных метастазов.
- МРТ или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием.

3. ЛЕЧЕНИЕ

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

В лечении ГЦР применяются следующие опции:

- Хирургическое лечение (3.1)
 - Резекции печени (3.1.1)
 - Ортотопическая трансплантация печени (3.1.2)
- Локальная деструкция опухоли (3.2)
 - Термическая деструкция (радиочастотная, микроволновая, крио-абляция) (3.2.1)
 - Инъекция этанола (3.2.2)
 - Стереотаксическая лучевая терапия (3.2.3)
- Регионарная терапия (3.3)
 - Трансартериальная химиоэмболизация (3.3.1)
 - Масляная ТАХЭ (3.3.1.1)
 - ТАХЭ элиминирующими микросферами DEB (3.3.1.2)
 - Комбинированная (этапная) ТАХЭ (3.3.1.3)
 - Трансартериальная радиоэмболизация (3.3.2)
- Системная лекарственная терапия (3.4).

3.1. Оперативное лечение

3.1.1. Резекция печени с достижением R0

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 резекции.

3.1.2. Ортопеченочная трансплантация печени

Метод выбора лечения раннего ГЦР (BCLC 0/A) в случаях, не подходящих для резекции, или при декомпенсированном (Child–Pugh B/C) циррозе печени с учетом принятых критериев трансплантабельности. При определении показаний к трансплантации, как правило, 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 неоадьювантную, так и иное противоопухолевое лечение (bridge-терапия, или терапия «ожидания»), в том числе аблацию, химиоэмболизацию, резекцию печени, и/или системное лечение, что увеличивает вероятность выполнения трансплантации печени, способствует селекции и отбору менее агрессивных случаев ГЦР. При успешном консервативном лечении случаев местно-распространенного ГЦР, исходно не подходивших под критерии трансплантации, и рентгенологически подтвержденном «понижении» стадии (down-staging) до принятых критериев трансплантабельности, оправдана трансплантация печени, как метод радикального лечения ГЦР и цирроза.

3.1.3. Адьювантная противоопухолевая терапия ГЦР не показана

После радикального лечения ранних стадий ГЦР при сопутствующем хроническом вирусном гепатите В (HBs+, вирусная нагрузка > 10000 копий в мл) противовирусная терапия аналогами нуклеозидов увеличивает безрецидивную и общую выживаемость.

При нерадикальном хирургическом лечении после периода восстановления пациента рекомендуется системная терапия 1 линии (см. «Системное лекарственное лечение»).

3.2. Методы локальной деструкции опухоли

3.2.1. Термическая деструкция малых (до 3 см в диаметре) узлов ГЦР

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

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

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

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

Оценка локального ответа на термическое воздействие выполняется по критериям mRECIST по КТ или МРТ с контрастным усилением либо непосредственно после завершения вмешательства либо через 4–6 нед. после вмешательства. При успешном выполнении процедуры зона аблации 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 возможно повторное вмешательство и обсуждение дополнительных методов лечения — ТАХЭ и/или системной терапии.

3.2.2. Чрескожная инъекция этанола в опухолевый узел

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

3.2.3. Стереотаксическая лучевая терапия или стереотаксическая радиохирurgia ГЦР

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

3.3. Регионарная терапия

Применяется в качестве паллиативного лечения пациентов ГЦР при нерезектабельном/неоперабельном процессе без признаков инвазии/тромбоза магистральных печеночных сосудов и внепеченочных проявлений заболевания в комбинации с другими методами локального и системного воздействия, в период ожидания трансплантации печени, при изолированном внутривнутрипеченочном прогрессировании после оперативного лечения. Согласно классификации

BCLC, это случаи промежуточной стадии (BCLC B) и ранней стадией (BCLC A) при противопоказаниях к хирургическому лечению. Проведение ТАХЭ/ТАРЭ опухоли в печени при наличии внепеченочных проявлений опухолевого процесса не улучшает отдаленных результатов лечения.

3.3.1. Трансартериальная химиоэмболизация опухоли (ей) печени (далее ТАХЭ)

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

ТАХЭ выполняется при условии технической возможности (определяется интервенционным радиологом) и онкологической целесообразности вмешательства (определяется на мультидисциплинарном консилиуме). С учетом современных возможностей системной терапии следует отдавать предпочтение селективному воздействию с целью минимизации нежелательного повреждения при ТАХЭ паренхимы печени и сохранения функциональных резервов органа. Выделяют следующие противопоказания к проведению ТАХЭ печени при ГЦР:

- абсолютные:
 - декомпенсированный цирроз (Child – Pugh C);
 - поражение более 75% объема ткани 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;
 - некомпенсированные сопутствующие заболевания, включая нарушения функций органов сердечно-сосудистой, легочной системы, острые инфекционные заболевания, состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение в срок до 3 мес.;
 - варикозное расширение вен пищевода/желудка 3 степени с высоким риском кровотечения;
 - желчная гипертензия.

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

Оценка эффективности ТАХЭ проводится через 1 месяц по КТ/МРТ с в/в контрастным усилением по критериям mRECIST.

3.3.1.1. Масляная ТАХЭ

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

- при многоузловом билобарном поражении ТАХЭ выполняется в два этапа (раздельная подолевая ТАХЭ с интервалом 4 нед., далее интервал 6–8 нед. до следующей ТАХЭ);
- интервалы между курсами одномоментной ТАХЭ — 6–8 нед.;
- кратность введения — не менее 3 курсов (при сохранной функции печени и отсутствии внепеченочных проявлений заболевания).

3.3.1.2. ТАХЭ элиминирующими микросферами DEB (drug-eluting beads)

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

3.3.1.3. Комбинированная (этапная) ТАХЭ

Вариант А:

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

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

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

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

- при отсутствии контрастирования (тотальный некроз) в зоне воздействия ТАХЭ повторная ТАХЭ не показана; далее 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.;
- отсутствие эффекта ТАХЭ после 2 последовательно выполненных сеансов (нет зоны некроза в эмболизированных узлах, появление новых узлов в зоне воздействия) являются показанием к смене лечения и, как правило, к началу системной противоопухолевой терапии.

Повторная ТАХЭ при изолированном внутривенном поражении оправдана при длительности эффекта ранее выполненной ТАХЭ более 6 мес. при условии сохранной функции печени.

3.3.2. Трансартериальная радиоэмболизация (ТАРЭ)

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

Основные противопоказания к ТАРЭ: поражение более 70% объема печени, наличие артериовенозного шунта, декомпенсированный цирроз (Child–Pugh C), ЛТ с вовлечением печени в анамнезе.

3.4. Системное лекарственное лечение

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

В лекарственном лечении ГЦР используются ингибиторы внутриклеточных киназ, механизм действия которых реализуется через антипролиферативное и антиангиогенное воздействие, иммунотерапия препаратами моноклональных антител, реализующая эффект через восстановления иммунного надзора над опухолью блокируя рецепторы иммунотолерантности PD1 / PD-L1 и CTLA4 и моноклональные антитела, направленные на опухолевый ангиогенез.

Показаниями к системной лекарственной терапии при ГЦР являются:

- нецелесообразность (клиническое рассмотрение мультидисциплинарным консилиумом потенциального соотношения польза / риск) применения локальных методов лечения (резекции, трансплантации печени, ТАХЭ);
- при внутривенном локализованном раке как терапия ожидания трансплантации печени (bridge-терапия);
- внепеченочное метастазирование и / или прогрессирование процесса в печени после применения локальных методов лечения.

Возможно сочетание, но чаще последовательное применение системной терапии с различными методами локального воздействия.

Пациенты, являющиеся кандидатами для системной терапии, должны быть подробно информированы о целях и задачах, возможных побочных эффектах и особенностях терапии, необходимости контрольных обследований, возможной коррекции сопроводительного лечения; обязательно согласие пациента на планируемое лечение. Общее состояние кандидата на лечение должно соответствовать относительно удовлетворительному (по шкале ECOG 0–2 балла), функция печени должна быть сохранна (Child–Pugh A/B — 5–7 баллов), пациент не должен страдать от другой некомпенсированной сопутствующей патологии. При некомпенсированной кардиальной патологии, недавних ишемических или тромбоемболических нарушениях применение препаратов с антиангиогенным действием сопряжено с высоким риском осложнений. Опухолевый тромбоз печеночных вен и/или тромбоз ветвей/ствола воротной вены не являются противопоказанием к системной терапии ГЦР.

Помимо этого, основными условиями для проведения лекарственной терапии являются:

- морфологическая (цитологическая/гистологическая) верификация опухолевого процесса. Но, верификация не показана, 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 и по заключению мультидисциплинарного консилиума диагностируется гепатоцеллюлярный рак;
- лабораторные показатели крови: общий билирубин < 51 мкмоль/л; АСТ/АЛТ $< 5 \times$ ВГН; МНО $< 1,7$; тромбоциты $> 50 \times 10^9$ /л (только для терапии мультикиназными ингибиторами); креатинин $< 1,5 \times$ ВГН; альбумин > 28 г/л; отсутствуют электролитные нарушения.

Особое внимание следует уделить пациентам с сопутствующей артериальной гипертензией. Терапия мультикиназными ингибиторами и блокаторами ангиогенеза может быть начата при условии подобранного эффективного (повышение АД не выше 1 степени) гипотензивного лечения. Подробный алгоритм коррекции токсических проявлений изложен в инструкции к препаратам.

3.4.1. Первая линия терапии ГЦР

В первой линии лечения ГЦР исторически используются два мультикиназных ингибитора — сорafenиб и ленватиниб (табл. 3), существенно увеличивающих выживаемость больных распространенным ГЦР. В 2019 г в рандомизированном клиническом исследовании (IMBrave150) комбинация атезолизумаб (анти-PD-L1) + бевацизумаб показала достоверное увеличение беспрогрессивной и общей выживаемости в сравнении с сорafenибом. Режим атезолизумаб + бевацизумаб

(табл. 3) с 2020 года рекомендован FDA, EMEA и рядом других национальных профессиональных сообществ в первой линии лечения распространенного ГЦР.

Клинические исследования препаратов не выявили предикторов эффективности.

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

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

Ленватиниб рекомендован пациентам с функцией печени не хуже Child–Pugh A (6 баллов). Дозовый режим применения ленватиниба зависит от исходного веса пациента: для больных с массой тела ≥ 60 кг лечение начинается с дозы 12 мг/сут. однократно, для пациентов с массой < 60 кг — с разовой суточной дозы 8 мг. При развитии выраженной (≥ 2 ст.) специфической токсичности доза ленватиниба снижается на 4 мг.

3.4.2. Вторая линия терапии ГЦР

Представлена несколькими опциями (табл. 3): мультикиназными ингибиторами — регорафенибом и кабозантинибом, обладающими антипролиферативным и антиангиогенным эффектами, ингибитором ангиогенеза рамуцирумабом и блокаторами контрольных точек иммунного надзора (PD1/L1), включая комбинированную иммунотерапию; выбор последующего лечения определяется вариантом первой линии терапии, ее переносимостью, объективным состоянием пациента (не ниже ECOG 0–1), выраженностью нарушений функции печени.

В случае прогрессирования на сорафенибе возможны варианты последующей терапии: регорафениб, кабозантиниб, рамуцирумаб и иммунотерапия. При прогрессировании на ленватинибе также возможен переход на сорафениб. При непереносимости сорафениба к моменту окончания 1 линии терапии (< 400 мг/сут.) регорафениб или рамуцирумаб не применяются.

Регорафениб — мультикиназный ингибитор, рекомендован больным, прогрессирующим на сорафенибе (при условии переносимости сорафениба в дозе ≥ 400 мг/сут.), в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1) и при компенсированной функции печени (Child–Pugh A). Назначение регорафениба возможно через 1–2 нед. после окончания сорафениба в стандартном (160 мг/сут. однократно в 1–21-й дни, курс 4 нед.) режиме или в начальной дозе 80–120 мг/сут. (в 1–21-й дни 4-недельного цикла) для пациентов, имеющих факторы риска развития токсичности (сорафениб 400 мг/сут. в анамнезе). При начале лечения в сниженной дозе в отсутствие токсичности ≥ 2 ст. через 10–12 дней от начала курса оправдана эскалация суточной дозы препарата до стандартно рекомен-

дуемой (160 мг/сут.). Поскольку регорафениб имеет схожий с сорафенибом профиль токсичности, рекомендации по ведению больных совпадают.

Кабозантиниб — мультикиназный ингибитор, назначается в дозе 60 мг внутрь 1 раз в день ежедневно длительно пациентам в удовлетворительном состоянии (ECOG 0–1) и при компенсированной функции печени (Child–Pugh A). Непереносимость сорафениба не является противопоказанием к назначению кабозантиниба. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая польза от терапии или до развития неприемлемой токсичности. При развитии нежелательных реакций может потребоваться снижение дозы до 40 или 20 мг/сут. вплоть до прекращения терапии.

Рамуцирумаб — моноклональное антитело к VEGFR 2 типа, назначается пациентам с уровнем АФП ≥ 400 нг/мл. при прогрессировании ГЦР или непереносимости терапии сорафенибом. Препарат назначается пациентам, удовлетворительно переносившим терапию сорафенибом (≥ 400 мг/сут.) в дозе 10 мг/кг/внутривенно каждые 2 нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности больным в удовлетворительном состоянии (ECOG 0–1) и при компенсированной функции печени (Child–Pugh A).

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

В качестве 2–3 линии лечения прогрессирующего ГЦР, а также при непереносимости терапии киназными ингибиторами (сорафенибом/ленватинибом/регорафенибом/кабозантинибом) рекомендуется иммунотерапия препаратами моноклональных антител к рецепторам иммунотолерантности PD1/PD-L1 и CTLA4.

Ниволумаб назначается в одном из дозовых режимов (табл. 3); пембролизумаб — по 200 мг в/в 1 раз в 3 нед. до клинически значимого прогрессирования опухоли (табл. 3). Комбинация ниволумаба (1 мг/кг) и ипилимумаба (3 мг/кг) (табл. 3) в нерандомизированном исследовании CheckMate-040 при лечении сорафениб-рефрактерного ГЦР продемонстрировала высокую эффективность (8% полных и 24% частичных эффекта) при медиане выживаемости 22,8 мес.

Моноиммунотерапия может быть методом выбора лечения распространенного ГЦР в первой и последующих линиях лечения при нарушенной функции печени (класс цирроза Child–Pugh B (7–8 баллов) и/или при противопоказаниях к мультикиназным ингибиторам и рамуцирумабу; может использоваться иммунотерапия ниволумабом в стандартных дозах; пока нет данных о возможности применения пембролизумаба. Нет данных о негативном влиянии иммунотерапии на течение

цирроза печени. Вероятность реактивации вирусных гепатитов низка, хотя в случаях HBsAg+ необходима одновременная противовирусная терапия аналогами нуклеозидов на всем протяжении противоопухолевого лечения.

Цитотоксическая химиотерапия ГЦР эффективна в ~20% случаев, не увеличивает продолжительности жизни, но в ряде случаев может рассматриваться в качестве лечебной опции у больных ГЦР без цирроза, например, при фиброламеллярной карциноме и в качестве второй-третьей линий терапии. Применяются платиносодержащие режимы в сочетании с гемцитабином (табл. 3).

Таблица 3. Режимы лекарственного лечения гепатоцеллюлярного рака

Первая линия терапии	
<i>Атезолизумаб 1200 мг в/в + Бевацизумаб 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели длительно³</i> Сорафениб 400 мг × 2 р/день длительно Сорафениб 400 мг × 1 р/день при Child–Pugh В 7 баллов Ленватиниб 8 мг (при массе тела < 60 кг) 1 р/день длительно Ленватиниб 12 мг (при массе тела ≥ 60 кг) 1 р/день длительно	
Ниволумаб 3 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели, или 240 мг в/в 1 раз в 2 нед. или 480 мг в/в 1 раз в 4 нед. длительно ¹	
Вторая и последующие линии терапии	
Регорафениб 160 мг/день; 1–21 день, интервал — каждые 4 нед.	
Кабозантиниб 60 мг 1 р/день длительно	
Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели длительно	
Сорафениб 400 мг × 2 р/день длительно ²	
Ниволумаб 240 мг в/в 1 раз в 2 нед. длительно (или 480 мг 1 раз в 4 нед.) Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 нед. длительно <i>Ниволумаб 1 мг/кг в/венно + Ипилимумаб 3 мг/кг в/венно 1 раз в 3 недели №4, далее ниволумаб 1 мг/кг в/венно каждые 2 недели или в дозе 480 мг — первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели³</i>	
Полихимиотерапия	Гемцитабин 1000 мг/м ² , в 1 и 8 дни Цисплатин 25–30 мг/м ² , в 1 и 8 дни, интервал — каждые 3 недели
	Гемцитабин 1000 мг/м ² , 1 и 15 дни Оксалиплатин 85 мг/м ² , 1 и 15 дни, интервал — каждые 4 недели

¹ При непереносимости или противопоказаниях к сорафенибу, ленватинибу.

² При прогрессировании на ленватинибе в 1 линии терапии.

³ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

Прогрессирование ГЦР после ортотопической трансплантации печени. Терапия мультикиназными ингибиторами на фоне необходимой постоянной иммуносупрессивной терапии сопровождается более выраженной токсичностью: сорафениб назначается в начальной дозе — 400 мг/день, при удовлетворительной переносимости — возможна эскалация до 600–800 мг/день. Переносимость ленватиниба в этой группе больных изучена недостаточно; рекомендуется начинать с 8 мг/день, при хорошей переносимости в течение 10–14 дней доза может быть увеличена до 12 мг/день. Регорафениб и кабозанти-

ниб используются в качестве опций терапии 2–3 линии. Иммуноterapia сопряжена с крайне высоким риском отторжения трансплантата и не используется.

Декомпенсация цирроза печени конкурентно влияет на общую выживаемость больных ГЦР. Необходимо регулярное, не реже 1 раза в месяц, тщательное мониторирование функции печени, проведение активной профилактики и лечение осложнений цирроза печени.

При декомпенсированном циррозе — класс Child–Pugh B–C (≥ 8 баллов) лекарственное лечение ГЦР, как правило, не проводится в связи с ожидаемо высокой токсичностью и отсутствием подтверждения увеличения выживаемости.

3.5. Фиброламмеллярная карцинома

Лечение фиброламмеллярной карциномы (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 неизвестна. Системное лечение метастатической ФЛК проводится с использованием сорафениба, регорафениба, ленватиниба, цитотоксической полихимиотерапии на основе платиновых режимов в сочетании с гемцитабином, доксорубицином, капецитабином. Эффективность иммунотерапии низкая. ЛТ в ряде случаев позволяет эффективно контролировать локальные проявления/осложнения опухолевого процесса. ФЛК малочувствительна к терапии ингибиторами контрольных точек иммунного надзора (анти-PD-1).

3.6. Сопроводительная терапия и лечение фоновой патологии печени

При хроническом вирусном гепатите В (титр HBV $> 2 \times 10^3$ Me/мл) лекарственное и интервенционно-радиологическое лечение проводится одновременно с противовирусным лечением препаратами-аналогами нуклеотидов (например, энтекавир 0,5 или 1 мг/сут.), независимо от выраженности цитолитического синдрома. Противовирусная терапия после хирургического лечения (резекция, трансплантация печени) может улучшить отдаленные результаты операции.

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 соответствующих клинических исследованиях. При активизации HCV (цитолитический синдром: кратное увеличение уровня АСТ/АЛТ) после радикального лечения, после ТАХЭ или на фоне системной терапии возможно одновременное проведение курса лечения прямыми противовирусными агентами у больных с компенсированной функцией печени.

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

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

Сопроводительная корригирующая терапия, осложнений фоновой патологии (в том числе цирроза) печени и опухолевого процесса достоверно увеличивает выживаемость больных ГЦР.

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

При нарастании проявлений печеночной недостаточности (Child–Pugh ≥ 2 балла от исходного) противоопухолевое лечение следует приостановить на 10–15 дней, провести адекватную терапию осложнений цирроза. При положительной динамике лечение может быть возобновлено с редукцией дозы активного препарата.

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 последующей повторной оценкой показаний к терапии ГЦР.

Варикозное расширение вен пищевода/желудка 2–3 ст. предполагает первичную профилактику желудочно-пищеводного кровотечения неселективными β -адреноблокаторами. Лигирование варикозно расширенных вен (3 ст.) проводится при неэффективности медикаментозного лечения, угрозе кровотечения и для вторичной профилактики рецидивного кровотечения. Рекомендуется регулярный, каждые 6 мес., эндоскопический контроль состояния вен пищевода/желудка у пациентов с известным диагнозом цирроза печени или тромбозом ствола воротной вены, получающих противоопухолевое лечение ГЦР.

При снижении уровня альбумина плазмы < 28 г/л на фоне противоопухолевого лечения, до плановой эвакуации значительного (> 5 литров) количества асцитической жидкости или после лапароцентеза рекомендуется заместительная курсовая терапия 20%-раствором альбумина (100–200 мл/сут., № 5–8) до целевого уровня 32–35 г/л. Цирротический асцит хорошо контролируется

адекватной диуретической терапией (спиронолактон до 400 мг/сут., фуросемид) под контролем электролитов крови.

При циррозе печени нестероидные противовоспалительные препараты используются строго по показаниям в минимально необходимой дозе короткими курсами и с крайней осторожностью.

Больным с некомпенсированной функцией печени (CP V/C > 7 баллов) проводится симптоматическая терапия осложнений цирроза и опухолевого процесса. Однако, при выявлении раннего ГЦР (BCLC O/A согласно «Миланским» критериям) оправдана консультация трансплантолога.