

10.21518/2079-701X-2018-10-27-32

В.В. БРЕДЕР, д.м.н., М.Ю. ПИТКЕВИЧ, Э.Р. ВИРШКЕ, д.м.н., Л.А. КОСТЯКОВА, к.м.н., И.А. ДЖАНЫН, К.К. ЛАКТИОНОВ, д.м.н., профессор
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

К ВОПРОСУ О ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ СТАДИИ – BCLC-B: КОГДА НУЖНО НАЧИНАТЬ СИСТЕМНУЮ ТЕРАПИЮ

Выбор оптимального алгоритма лечения гепатоцеллюлярного рака промежуточной стадии по классификации BCLC – актуальная проблема современной клинической онкологии. BCLC рекомендует в первую очередь трансартериальную химиоэмболизацию (ТАХЭ) как метод лечения, обладающий хорошей непосредственной эффективностью и достоверно увеличивающий выживаемость. В связи с клинической гетерогенностью промежуточной стадии ТАХЭ не всегда применима и эффективна. В статье рассмотрены различные подходы к выбору терапии у больных ГЦР стадии BCLC-B, прогностические факторы и критерии рефрактерности ТАХЭ, результаты собственного опыта лечения ГЦР промежуточной стадии. Обсуждается необходимость своевременного начала системной терапии сорафенибом при BCLC-B в качестве самостоятельного метода лечения и при прогрессировании ГЦР после ТАХЭ. Рассматриваются практические аспекты лекарственной терапии регорафенибом во второй линии лечения.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, ГЦР, трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), сорафениб, регорафениб, BCLC.

V.V. BREDER, M.U. PITKEVICH, E.R. VIRSHKE, L.A. KOSTYAKOVA, I.A. DZHANYAN., K.K. LAKTIONOV
N.N. Blokhin National Medical Research Cancer Centre of Oncology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow

BCLC-B HEPATOCELLULAR CARCINOMA TREATMENT OR WHEN SHOULD THE SYSTEMIC THERAPY BE STARTED

Choice of the optimal therapy for BCLC-B hepatocellular carcinoma (HCC) is a significant clinical problem. Transarterial chemoembolisation (TACE) is considered to be the method of choice as this approach is reported to produce a direct effect and to have a significant survival rate. However, TACE is not always applicable and produce a survival benefit due to the clinical heterogeneity of BCLC-B HCC. The article includes different approaches for BCLC-B HCC patients, TACE prediction and refractory criteria as well as the results obtained. The necessity of timely sorafenib systemic therapy in BCLC-B and in advanced HCC after TACE is discussed. Practical application of regorafenib as the second line in HCC systemic treatment is discussed.

Keywords: hepatocellular carcinoma, HCC, transarterial chemoembolization (TACE), sorafenib, regorafenib, BCLC.

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный рак – наиболее часто встречающаяся опухолевая патология печени агрессивного течения с неблагоприятным прогнозом: 5-летняя выживаемость не превышает 15%, а возможности нехирургического лечения весьма ограничены [1]. Ежегодно в Российской Федерации прижизненно регистрируется более 8000 новых случаев ГЦР, доля ранних, подлежащих хирургическому лечению стадий не превышает 8% [2]. Показатель «летальность на первом году с момента установления диагноза» по Российской Федерации в 2014 г. составил 70,4% [3].

ГЦР характеризуется выраженным разнообразием вариантов клинического течения, в основе которого лежит молекулярно-генетическая и анатомическая гетерогенность, нарастающая с прогрессированием злокачественного процесса, что усугубляется множеством вариантов и особенностей течения фоновой патологии печени – гепатитами различной этиологии, степенью выраженности цирроза печени и его осложнений.

Барселонская классификация ГЦР выделяет пять стадий болезни: 0 стадия – очень ранняя, А – ранняя, В – промежуточная, С – поздняя и стадия D – терми-

нальная [4]. Стадия опухолевого процесса и варианты лечения определяются не только выраженностью и характером распространения болезни, но также зависят от уровня билирубина, выраженности (класс и количество баллов по Child – Pugh (CP) цирроза [5], портальной гипертензии), а также наличия опухоль-ассоциированных симптомов и объективного состояния больного по шкале ECOG [6].

Промежуточную стадию – BCLC-B вполне 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, определяет потенциальное многообразие подходов к лечению [7, 8]. При промежуточной стадии ГЦР или BCLC-B классификация рекомендует в первую очередь трансартериальную химиоэмболизацию (ТАХЭ) как метод лечения, достоверно увеличивающий выживаемость больных, что подтверждают данные рандомизированных исследований [9].

Артериальная химиоэмболизация выполняется при неоперабельном процессе в отсутствие внеорганных распространения опухоли и при сохранной функции

печени. Основными противопоказаниями к ТАХЭ являются декомпенсированный цирроз (Child – Pugh C) печени, активное желудочно-кишечное кровотечение, некупируемый асцит, блок ствола воротной вены [10]. Наличие признаков декомпенсации печеночной функции, таких как билирубин сыворотки >2 мг/дл или распространенность опухолевого процесса более 50% от общего объема печени, значимо увеличивает риск декомпенсации печени после ТАХЭ [10].

Обоснованием для ТАХЭ является особенность кровоснабжения опухоли печени: питание опухолевой ткани осуществляется, как правило, полностью артериальным притоком, в то время как окружающая паренхима получает большую часть притока из системы портальной вены. При ТАХЭ осуществляется внутриартериальная эмболизация кровеносных сосудов, питающих опухоль, эмболизирующим агентом (жировая эмульсия, микросферы) в комплексе с цитостатиком (чаще доксорубин), это приводит к сильному цитотоксическому и ишемическому эффекту [11].

В последнее время активно обсуждаются иммунологические аспекты ТАХЭ и абляции. Один из возможных механизмов противоопухолевого эффекта интервенционного воздействия – иммунокомпетентная гибель опухолевой клетки [12]. Локальный некроз и гибель опухолевых клеток приводят к неспецифической (высвобождение большого количества «сигналов опасности» или т.н. «damage-associated molecular pattern molecules») и специфической (выброс в кровь частей разрушенных опухолевых клеток, как антигенов) стимуляции дендритных клеток и ауто-иммунизации *in vivo* или вакцинации *in situ*, что ведет к стимуляции локального и общего иммунного ответа [13] [14].

ПОДКЛАССИФИКАЦИИ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ СТАДИИ ВСЛС

В связи с клинической гетерогенностью промежуточной (BCLC-B) стадии ГЦР по Барселонской классификации, усложняющей выбор оптимального варианта лечения, многие исследователи делают попытки уточнений к ней, что в определенной степени позволяет решить эту проблему. L. Bolondi, A. Burroughs et al. [15] предлагают раз-

делять промежуточную стадию BCLC на 4 подгруппы (табл. 1).

Группа B1 включает пациентов с компенсированным циррозом и, соответственно, сохраненной функцией печени, соответствующей CP A/B [15]. В качестве основного метода лечения исследователи предлагают трансплантацию печени. Этот выбор основан на результатах ретроспективного исследования (более 1000 пациентов), показывающего хорошую выживаемость после трансплантации, несмотря на превышение Миланских критериев ортотопической трансплантации печени (ОТП) до критериев «до 7».

При промежуточной стадии ГЦР или BCLC-B классификация рекомендует в первую очередь ТАХЭ как метод лечения, достоверно увеличивающий выживаемость больных, что подтверждают данные рандомизированных исследований

Группа B2 включает пациентов с циррозом CP-A, превышающих критерии «до 7» ОТП (критерии для кандидатов на трансплантацию печени Калифорнийского университета, Сан-Франциско). Оптимальный вариант лечения для этой группы – ТАХЭ, однако авторы отмечают, что данный тип лечения в ряде случаев может быть малоэффективным, поскольку крупные опухолевые узлы или многоузловой характер поражения, как правило, недостаточно реагируют на ТАХЭ. Пациенты с циррозом CP-B исключаются из этой группы, так как ожидаемый риск повреждения печени значимо увеличивается из-за наличия более крупных узлов и, как следствие, более обширного повреждения ткани печени при большем объеме воздействия. Авторы отмечают, что при большом опухолевом распространении, когда размер опухоли >10 см или имеется большое количество мелких узлов, хорошей альтернативой будет системная терапия сорафенибом.

К группе B3 относятся пациенты с циррозом CP-B и размером наибольшей опухоли, выходящим за критерии ОТП «до 7». Лучшим лечением для данных пациентов

Таблица 1. Подтипы BCLC-B и варианты лечения [13]

BCLC-B подстадии	B1	B2	B3	B4
Число баллов по Child – Pugh (CP)	5–6–7	5–6	7	8–9
Вне Миланских критериев ОТП, но в критериях «до 7»	Да	Нет	Нет	Не имеет значения
Функциональный статус ECOG	0	0	0	0–1
Тромбоз ветвей воротной вены	Нет	Нет	Нет	нет
1 вариант лечения	ТАХЭ	ТАХЭ	Сорафениб/ТАХЭ	Поддерживающая терапия
Альтернатива	ОТП ТАХЭ + абляция	сорафениб		

ОТП – ортотопическая трансплантация печени, ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация, ECOG – объективный статус по шкале ECOG

будет системная терапия сорафенибом. Возможна и ТАХЭ в суперселективном варианте, но следует учитывать, что повреждение печеночной ткани может быть больше предполагаемого и при принятии решения о проведении данной процедуры следует адекватно оценивать резервы печени и прогнозировать риски.

Один из возможных механизмов противоопухолевого эффекта интервенционного воздействия – иммунокомпетентная гибель опухолевой клетки

Подгруппа В4 включает пациентов с декомпенсированной функцией печени. Распределение терапевтических методов в этой группе наиболее поляризовано. Если размер опухолевого поражения печени не выходит за пределы «Калифорнийских» или «до 7» критериев ОТП, то лучшим вариантом может быть трансплантация печени. При невозможности выполнения трансплантации единственной стратегией остается симптоматическая терапия.

ТАХЭ: ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДА

В связи с вариабельностью распространения опухолевого процесса в печени при значимых различиях в фоновой патологии и очевидном разнообразии биологических подтипов рака печени пока не разработан стандартизованный протокол для ТАХЭ, не определены варианты химиоэмболизации, оптимальное количество курсов и интервалы между ними.

Очевидно, что с ростом опухолевого узла нарастает вариабельность его кровоснабжения и уменьшается вероятность желаемой максимальной редукции афферентного кровотока, определяющей выраженность объективного эффекта. В литературе не представлены исследования, в которых были бы определены максимальные размеры опухоли, при которых возможно достигнуть полного некроза после выполнения ТАХЭ. Только в двух рандомизированных исследованиях [16, 17] было показано увеличение выживаемости больных ГЦР после ТАХЭ при средних размерах опухолевых узлов 5–7 см. Тотальный некроз опухоли после ТАХЭ наблюдается редко, а частота развития местных рецидивов в течение первого года достигает 60% [17].

У большинства пациентов ВCLC-B выявляется мультифокальное поражение печени, проявление первичной множественности опухолевого процесса. В этих случаях показано проведение ТАХЭ в качестве первой линии лечения при компенсированной функции печени. Лучшими кандидатами для ТАХЭ являются пациенты с одиночными узлами, имеющими небольшой размер (до 5 см), и не более 5 узлов [15].

Другой сложной проблемой является определение показаний и противопоказаний к повторной химиоэмболизации. Одним из оценочных индексов, позволяю-

щих определить целесообразность повторного сеанса ТАХЭ, является ART-score. Этот индекс рассчитывается исходя из динамики биохимических показателей, которые отражают степень ухудшения функции печени после первого сеанса ТАХЭ и наличие радиологического ответа на лечение [18].

Анализ актуальной литературы позволяет заключить, что ТАХЭ является не единственным методом лечения больных ГЦР в стадии ВCLC-B. Для определения целесообразности проведения ТАХЭ пациенту предпринято много попыток разработки прогностических инструментов. Заслуживает внимания NAR-score: снижение уровня альбумина <36 г/л, повышение уровня общего билирубина > 17 мкмоль/л, АФП > 400 нг/мл и размера наибольшего узла свыше 7 см. Формируется сумма баллов: по 1 за каждый признак – 0, 1, 2 и >2 баллов и, соответственно, группы А, В, С и D [19]. При этом медиана выживаемости после ТАХЭ в группах А, В, С, и D составила 27,6, 18,5, 9,0 и 3,6 месяца соответственно. Таким образом, перспективы ТАХЭ как метода увеличения продолжительности жизни в случаях, где NAR-score ≥2, весьма спорные. И хотя значительная доля больных в этом исследовании относилась к стадии ВCLC С (31%) или D (4%), предикативная ценность этой системы прогноза была подтверждена в исследовании эффективности ТАХЭ при промежуточной стадии ГЦР [20] с медианой ОВ 25,7, 18,5, 12,5 и 10 месяцев для групп NARA/B/C/D соответственно. Следовательно, наиболее оправданно ТАХЭ в группах пациентов с NAR-score А и В, поскольку здесь вероятность увеличения ОВ наибольшая.

ТАХЭ, безусловно, является эффективным методом лечения определенной группы больных. Повторные эмболизации при прогрессировании также могут увеличивать выживаемость. Однако длительное применение ТАХЭ может исключить последующую лекарственную терапию сорафенибом из-за ухудшения функции печени. Важно определить подходящий момент для переключения от ТАХЭ к сорафенибу: ретроспективное исследование продолжения ТАХЭ при наличии признаков рефрактерности в сравнении с переключением на сорафениб выявило достоверное увеличение выживаемости в группе лекарственной терапии до 24,7 мес. vs 13,6 мес. при ТАХЭ [21].

При большом опухолевом распространении, когда размер опухоли >10 см или имеется большое количество мелких узелков, хорошей альтернативой будет системная терапия сорафенибом

Японское общество гепатологов предложило критерии рефрактерности ТАХЭ: при неэффективности (отсутствии объективного эффекта – некроза части или всего узла) после двух и более последовательных сеансов эмболизации опухоли, непрерывном повышении маркера АФП, появлении сосудистой инвазии и/или внепеченочном распространении ТАХЭ можно считать неэффек-

тивным [22]. Аналогично, согласно Raoul [23], переход от ТАХЭ к другим методам лечения, включая назначение сорафениба, возможен для тех, кто имеет прогрессию ГЦР после двух сеансов.

В НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было проведено ретроспективное исследование, по результатам которого выделены прогностические факторы эффективности ТАХЭ. В исследовании проанализировано 125 случаев лечения пациентов с ГЦР, которым в период с 2009 по 2015 г. в разные этапы течения заболевания была выполнена ТАХЭ опухолей печени [7]. Показано, что проведение ТАХЭ при ВCLC-B достоверно ($p=0,008$) увеличивает ОВ (медиана 21,3 мес. vs. 14,5 мес. без ТАХЭ) с уменьшением риска смерти на 44%. Непосредственная эффективность первого этапа ТАХЭ-1 составила 41,6% с медианой выживаемости до прогрессирования 11,6 мес. Многофакторный анализ ОВ для ТАХЭ-1 подтвердил прогностическую значимость классификации ВCLC и эффективности ТАХЭ ($p<0,001$), а также показал, что при наибольшем опухолевом узле ≥ 10 см риск смерти в два раза выше ($p=0,010$).

Если размер опухолевого поражения печени не выходит за пределы «Калифорнийских» или «до 7» критериев ОТП, лучшим вариантом лечения может быть трансплантация печени. При невозможности выполнения трансплантации единственной стратегией остается симптоматическая терапия

Предпринятый нами анализ показал, что проведение последующего противоопухолевого лечения ГЦР, прогрессирующего после ТАХЭ, снижает риск смерти на 57% ($p<0,001$). Многофакторный анализ ОВ для первого этапа ТАХЭ с учетом повторного этапа (или ТАХЭ-2) подтвердил независимую прогностическую значимость статуса ECOG ($p=0,002$) и длительности времени до прогрессирования после ТАХЭ-1 ($p=0,004$; ОР 0,40). Наибольшая клиническая польза ТАХЭ-1 отмечена для группы позднего прогрессирования после ТАХЭ (>6 месяцев, 58% больных): медиана ОВ для этой группы составила 36,6 мес., что достоверно ($p<0,001$) выше, чем при раннем (до 3 мес.) или промежуточном (3–6 мес.) прогрессировании – 7,1 и 12,4 мес. соответственно [7].

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВCLC-B

При ВCLC-B системное лечение проводится, как правило, только при противопоказаниях к локальным воздействиям, при прогрессировании после операции, абляции и ТАХЭ. С другой стороны, важно своевременно останавливаться в использовании повторных ТАХЭ там, где можно прогнозировать неочевидную противоопухолевую эффективность и/или клинически значимую токсичность [24].

Своевременный отказ от локорегионарного лечения при прогнозируемой малой эффективности повторной

ТАХЭ в пользу своевременного начала системной терапии увеличивает выживаемость больных ГЦР ВCLC-B [25, 26].

ГЦР относится к химиорезистентным опухолям. Это объясняется биологическими особенностями, специфической фармакокинетики, а также врожденной и приобретенной лекарственной резистентностью. Непосредственная эффективность монокимиотерапии различными цитостатиками не превышает 10–15% и не увеличивает продолжительности жизни пациентов. Не существует убедительных доказательств того, что цитотоксическая химиотерапия увеличивает выживаемость больных распространенным ГЦР [26, 27]. Комбинированная химиотерапия в целом не меняет ситуации, хотя иногда рассматривается в качестве лечебной опции в отсутствие декомпенсированного цирроза печени.

Сорафениб – мультитаргетный ингибитор тирозинкиназ, подавляющий пролиферацию опухолевых клеток и неоангиогенез, уже с 2007 года остается единственным вариантом системной терапии распространенного ГЦР, рекомендуемым в первой линии лечения национальными профессиональными сообществами США, Евросоюза, Японии, России. Лечение сорафенибом, по данным двух плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, достоверно увеличивает выживаемость больных ГЦР [28, 29]. Терапевтическая эффективность сорафениба при ВCLC-B была подтверждена в крупных многоцентровых исследованиях – SHARP, Азиатско-Тихоокеанском, SOFIA, INSIGHT [28–31] (табл. 2). Анализ эффективности лечения ГЦР в российской популяции показал, что в группе лекарственной терапии при исходной ВCLC-B медиана ОВ составила 14,8 мес. [7].

Таблица 2. Эффективность сорафениба при ГЦР ВCLC-B

Исследование	Стадии ВCLC	N	ОВ (месяцев)
SHARP [28]	ВCLC-B	105	14,5
SOFIA [30]	ВCLC-B	74	20,6
INSIGHT [31]	ВCLC-A+B	390	19,6

Последние 10 лет сорафениб остается стандартом клинической практики и референсным режимом в клинических исследованиях 1-й линии лечения ГЦР: к лету 2018 года не выявлено препарата или комбинации препаратов, превосходящих сорафениб по показателю увеличения выживаемости больных распространенным печеночно-клеточным раком.

Неизбежное прогрессирование процесса на фоне терапии сорафенибом ставило задачу поиска эффективного лечения второй линии для случаев сорафениб-рефрактерного процесса или при противопоказаниях к его использованию. И в 2016 году после череды рандомизированных плацебо-контролируемых исследований такое лечение было найдено.

Регорафениб – новый пероральный мультикиназный ингибитор рецепторов VEGF 1–3 типа, с-KIT, тирозинки-

наз иммуноглобулин-подобного и EGF-подобного домедна 2-го типа, рецептора PDGF2, рецептора фактора роста фибробластов 1, RET, RAF-1, BRAF и p38 MAP-киназы [32]. При его структурной схожести с сорафенибом добавление атома флюорина в центральном фенольном кольце могло значимо увеличить эффективность молекулы. Исследование II фазы при лечении прогрессирующего на сорафенибе ГЦР дало обнадеживающие результаты [32].

У большинства пациентов BCLC-B выявляется мультифокальное поражение печени, проявление первичной множественности опухолевого процесса. В этих случаях показано проведение ТАХЭ в качестве первой линии лечения при компенсированной функции печени

Впервые в плацебо-контролируемом исследовании 3-й фазы RESORCE (573 пациента, рандомизация 2:1) во второй линии лечения рефрактерного ГЦР показано увеличение общей выживаемости (ОР 0,63; $p < 0,0001$) до 10,6 мес. в группе регорафениба vs. 7,8 мес. для плацебо. Побочные эффекты регорафениба регистрировались у всех получавших его больных и у 93% пациентов из группы плацебо: гипертония, ладонно-подошвенный синдром, слабость и др. Подгрупповой анализ подтвердил преимущество препарата по всем клинически значимым параметрам. Непосредственная эффективность регорафениба по критериям mRECIST составила 11% [33].

По результатам исследования RESORCE регорафениб зарегистрирован в РФ 10 мая 2018 года в качестве препарата для лечения распространенного ГЦР после прогрессии на сорафенибе.

Последующий анализ исследования RESORCE показал практическую целесообразность своевременного перехода от сорафениба к регорафенибу. Медиана выживаемости у пациентов, принимавших регорафениб в качестве последующей после сорафениба линии терапии, составила 26 мес. (в сравнении с 19,2 мес. у пациентов, принимавших после сорафениба плацебо) [34]. Таким образом, крайне важно своевременно регистрировать потерю эффективности сорафениба и начинать терапию регорафенибом при прогрессировании заболевания. Побочные эффекты регорафениба подобны сорафенибу, у 50% больных требуется редукция дозы препарата. Следует помнить, что пациенты, не переносившие сорафениб в дозе ≥ 400 мг/день, не рассматриваются в качестве кандидатов на лечение регорафенибом.

Важность своевременного перехода при прогрессировании болезни на эффективное лечение, позволяющее увеличить выживаемость, подчеркивается развитием и течением болезни на фоне выраженной фоновой патологии печени с проградентным ухудшением функций, в том числе ассоциированным с лечением (ТАХЭ). При развившейся после ТАХЭ печеночной недостаточности – СР В/С проведение системного лечения ГЦР сопряжено с высокой токсичностью и не увеличивает выживаемости.

Большую популярность приобрела идея комбинированной терапии сорафенибом и ТАХЭ. Потенциальная возможность противоопухолевого синергизма ТАХЭ и препаратов с антиангиогенным эффектом основана на идее блокирования неоангиогенеза после эффективной ТАХЭ [35]. Сорафениб – препарат, обладающий антиангиогенным эффектом, может компенсировать всплеск активности стимулирующего каскада, ассоциированного с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), и предупредить опухолевую прогрессию после ТАХЭ.

Результаты клинических исследований эффективности ТАХЭ и сорафениба в различных сочетаниях неоднозначны и противоречивы. Согласно результатам плацебо-контролируемого клинического исследования 3-й фазы (TACE 2), комбинация локального и системного воздействия не увеличивала выживаемости до прогрессирования [36].

Однако М. Kudo и соавт. на конгрессе ASCO-2018 представили результаты открытого многоцентрового рандомизированного исследования и показали преимущество комбинации ТАХЭ и сорафениба перед монотерапией сорафенибом. Выживаемость до прогрессирования в группе комбинированной терапии составила 25,2 мес. в сравнении с 13,5 мес. при ТАХЭ (ОР = 0,59, 95% ДИ 0,41–0,87, $p = 0,006$), хотя по общей выживаемости различий между группами не было [37].


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение пациентов с ГЦР в промежуточной стадии, или BCLC-B – сложная клиническая проблема. Сегодня желаемым, но не всегда возможным и оправданным вариантом терапии при BCLC-B остается ТАХЭ. Этот метод консервативного лечения не одинаково результативен у всех пациентов стадии BCLC-B и далеко не всегда доступен на всей территории РФ. Для определения целесообразности ТАХЭ необходимо учитывать не только формальную распространенность опухоли в печени, но и состояние печеночной функции и биологическую агрессивность рака. Если ожидаемая клиническая польза ТАХЭ, в первую очередь прогнозируемая общая выживаемость, невысока и/или процедура сопряжена с развитием осложнений, особенно важно своевременно начать системную терапию.

Важно определить подходящий момент для перехода от ТАХЭ к сорафенибу: ретроспективное исследование продолжения ТАХЭ при наличии признаков рефрактерности в сравнении с переключением на сорафениб выявило достоверное увеличение выживаемости в группе лекарственной терапии до 24,7 мес. vs 13,6 мес. при ТАХЭ

Сегодня системная терапия ГЦР эффективно увеличивает выживаемость больных с местнораспространенным и метастатическим процессом. В Российской Федерации зарегистрирован сорафениб для первой линии терапии

ГЦР и регорафениб для лечения сорафениб-рефрактерного процесса. Таким образом, рекомендуемый алгоритм терапии при BCLC-B может выглядеть следующим образом: локальные методы терапии (если они возможны), такие как ТАХЭ, РЧА и другие, являются первым рекомендуемым методом лечения. При невозможности ожидаемо низкой эффективности локального лечения или потере эффективности следует своевременно перевести пациента на системную терапию сорафенибом. Для сорафениб-рефрактерных случаев терапия регорафенибом является наилучшим методом, увеличивающим выживаемость.

Выбор оптимальной терапии для больных ГЦР в промежуточной стадии является сложной клинической задачей и вызывает активные дискуссии между хирургами, интервенционистами и химиотерапевтами. Только при постоянном продуктивном взаимодействии специалистов в рамках мультидисциплинарной группы можно разработать и осуществить максимально эффективную последовательность лечебных мероприятий. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Siegel R et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*, 2014. 64(1): 9–29.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. *Известия Тинро*, 2014. 226: 1–226. / Davydov MI, Axel EM. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. *Izvestia Tinro*, 2014. 226: 1–226.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. 235 с. /Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. The state of cancer care in Russia in 2013. Herzen Moscow Cancer Research Institute of the Ministry of Health of Russia, 2014. 235 p.
- 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, 35(3): 421–430.
- Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*, 1964, 1: 1–85.
- Uehara T et al. Molecular mechanisms of fibrosis-associated promotion of liver carcinogenesis. *Toxicological sciences*, 2013, 132(1): 53–63.
- Бредер В.В. Стратегия и тактика консервативного лечения гепатоцеллюлярного рака, 2017. / Breder VV. The strategy and tactics of conservative treatment of hepatocellular carcinoma, 2017.
- Di Costanzo GG, Tortora R. Intermediate hepatocellular carcinoma: How to choose the best treatment modality? *World J Hepatol*, 2015 May 28, 7(9): 1184–1191.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma *J Hepatol*, 2018. Doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- Вишке Э.Р., Косырев В.Ю., Долгушин Б.И. Гепатоцеллюлярный рак, BCLC-B: в поисках оптимального лечения. Интервенционные радиологические технологии в лечении больных ГЦР. *Злокачественные опухоли*, 2016, 4(специал. 1): 26–28. /Virshke ER, Kosyrev VYu, Dolgushin BI. Hepatocellular carcinoma, BCLC-B: in search of optimal treatment. Interventional radiological technologies in the treatment of patients with HCC. *Zlokachestvennyye Opukholi*, 2016, 4 (special item 1): 26–28
- Huppert P. Current concepts in transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging*, 2011, 36(6): 677–683.
- Aerts M et al. Current status and perspectives of immune-based therapies for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(1): 253–261.
- Ali MY et al. Activation of dendritic cells by local ablation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol Elsevier*, 2005, 43(5): 817–822.
- Zerbini A et al. Radiofrequency Thermal Ablation of Hepatocellular Carcinoma Liver Nodules Can Activate and Enhance Tumor-Specific T-Cell Responses. *Cancer Res*, 2006, 66(2).
- 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, 32(4): 348–359.
- Llovet JM et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, 359(9319): 1734–9.
- Terzi E et al. Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed on demand. *J Hepatol*, 2012, 57(6): 1258–67.
- Sieghart W et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2013, 57: 2261–2273.
- Kadalayil L et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Ann Oncol*, 2013, 24(10): 2565–2570.
- Hucke F et al. How to STATE suitability and START transarterial chemoembolization in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2014, 61(6): 1287–1296.
- Arizumi T et al. Effectiveness of Sorafenib in Patients with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Refractory and Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*, 2015 Dec, 4(4): 253–262.
- Kudo M et al. JSH consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 Update by the liver cancer study group of Japan. *Liver Cancer*, 2014, 3(3–4): 458–468.
- Raouf JL et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treatment Reviews*, 2011: 212–220.
- Colombo M et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 1991, 325: 675–680.
- Ioannou GN et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Elsevier*, 2007, 5(8): 938–945, 945–4.
- Cabibbo G et al. Natural history of untreatable hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study. *World J Hepatol*, 2012, 4(9): 256–261.
- Leung TWT et al. Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(7): 1676–1681.
- Llovet JM et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 378–390.
- 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, 10(1): 25–3.
- Iavarone M et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology*, 2011, 54(6): 2055–63.
- Ganten TM et al. Sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma – results of the observational INSIGHT study. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(19): 5720–5728.
- Strumberg D, Schultheis B. Regorafenib for cancer. *Expert Opin Investig Drugs*, 2012, 21(6): 879–889.
- Bruix J et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2016, 0(0): 1020–1022.
- Finn RS et al. Proc ASCO GI. San Francisco, USA, 19–21 Jan 2017, abstract 344.
- Lencioni R. Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*, 2012, 1(1): 41–50.
- Meyer T et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2: 565–75.
- Kudo M et al. Randomized, open label, multicenter, phase II trial of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) therapy in combination with sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. *J Clin Oncol*, 2018, 36(suppl, abstr 4017).