

Неоперабельный гепатоцеллюлярный рак: новые возможности и перспективы терапии

Д.Т. Абдурахманов^{✉1}, В.В. Бредер², Л.В. Болотина³, В.Ю. Косырев^{1,2}, Б.М. Медведева², В.В. Петкау⁴

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия

✉abdjamal@mail.ru

Аннотация

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) – наиболее частая злокачественная опухоль печени, занимающая 6-е место по распространенности среди онкологических заболеваний и 4-е место среди причин онкологической смертности. Несмотря на усовершенствование диагностических методов, по-прежнему диагноз ГЦР устанавливается на поздних клинических стадиях. При отсутствии скрининговых программ в Российской Федерации в группах риска ГЦР (цирроз печени) и при поздней диагностике смертность от ГЦР превышает заболеваемость. Необходимо усовершенствование диагностических методов для раннего выявления ГЦР и внедрение в практику мультидисциплинарного подхода в диагностике и лечении ГЦР с вовлечением разных специалистов (гепатолога, онколога, химиотерапевта, хирурга, трансплантолога, интервенционного радиолога-хирурга). Системная терапия должна применяться у всех пациентов с нерезектабельным ГЦР, при условии компенсированной функции печени. С 2007 г. единственным одобренным препаратом для лечения нерезектабельного ГЦР являлся сорафениб. В 2017 г. на основе результатов исследования REFLECT зарегистрирован ленаватиниб – для терапии нерезектабельного ГЦР в 1-й линии лечения. Впервые за последние 10 лет показана не меньшая эффективность по показателю общей выживаемости при лечении ленаватинибом в сравнении с сорафенибом. Ленаватиниб также продемонстрировал статистически и клинически значимое преимущество в плане увеличения выживаемости без прогрессирования, времени до прогрессирования и частоты объективного ответа в сравнении с сорафенибом.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, цирроз печени, скрининг, мультидисциплинарный подход, классификация BCLC, системная терапия гепатоцеллюлярного рака, исследование REFLECT, ленаватиниб.

Для цитирования: Абдурахманов Д.Т., Бредер В.В., Болотина Л.В. и др. Неоперабельный гепатоцеллюлярный рак: новые возможности и перспективы терапии. Современная Онкология. 2019; 21 (2): 10–16. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190410

Review

Unresectable hepatocellular carcinoma: new opportunities and prospects for therapy

Dzhamal T. Abdurakhmanov^{✉1}, Valerii V. Breder², Larisa V. Bolotina³, Vladislav Iu. Kosyrev^{1,2}, Bela M. Medvedeva², Vladislav V. Petkau⁴

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

³P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russia;

⁴Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary, Yekaterinburg, Russia

✉abdjamal@mail.ru

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common liver malignancy and ranks sixth for cancer prevalence and fourth place among the causes of cancer mortality. Despite the improvement of diagnostic techniques, the diagnosis of HCC is still determined in the late stages. The absence of screening programs in groups of risk of HCC (cirrhosis) and the late diagnosis of HCC show the mortality rate exceeds incidence rate in the Russian Federation. It is important to improve the diagnostic methods for early detection of HCC and to use the multidisciplinary approach in diagnosis and treatment of HCC in association with different specialists (hepatologist, oncologist, chemotherapist, surgeon, transplantologist, interventional radiologist). Systemic therapy should be used in all patients with unresectable HCC and compensated liver function. Since 2007 sorafenib has represented the only approved drug for treatment of unresectable HCC. In 2017, according to the results of REFLECT trial lenvatinib was registered for the treatment of unresectable HCC in the first line therapy. For the first time in the last 10 years the efficiency of lenvatinib application in comparison with sorafenib was practically the same, concerning the overall survival rate. Lenvatinib also demonstrated the statistically significant and clinically meaningful benefit in terms of improvement of survival without progression, the time to progression and frequency of objective response rate compared with sorafenib.

Key words: hepatocellular carcinoma, cirrhosis of the liver, screening, a multidisciplinary approach, BCLC staging classification, systemic therapy for hepatocellular carcinoma, REFLECT trial, lenvatinib.

For citation: Abdurakhmanov D.T., Breder V.V., Bolotina L.V. et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: new opportunities and prospects for therapy. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (2): 10–16. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190410

Введение

В 2017 г. в России выявлено 8796 новых случаев новообразований печени и внутрипеченочных желчных протоков (С22), при этом смертность составила 9859 случаев, а соотношение заболеваемости и смертности – 0,89, что говорит о низкой прижизненной выявляемости данной патологии в России [1]. Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что статистические показатели объединяют различные морфологические формы, это затрудняет истинную оценку заболеваемости гепатоцеллюлярным раком (ГЦР).

ГЦР – наиболее распространенная злокачественная опухоль печени. В мире ежегодно выявляется 841 тыс. новых случаев ГЦР. Заболеваемость существенно выше в странах Азии (609,6 на 100 тыс. населения) и Центральной Африки (64,8), с низким уровнем жизни, где отмечается значимая корреляция с заболеваемостью хроническим гепатитом В. В Европе данный показатель соответствует 82,5; в Северной Америке – 41,9; в Южной Америке – 24,2; в Центральной Америке – 11,2; Австралии/Новой Зеландии – 2,9 на 100 тыс. населения.

ГЦР занимает 6-е место по распространенности (в российской популяции – около 4% в общей структуре злокачественных новообразований) и 4-е место – среди причин онкологической смертности, на нее приходится каждая 12-я смерть [2, 3]. В абсолютных цифрах этот показатель в 2018 г. составил 597 тыс. среди мужчин и 245 тыс. среди женщин. Пятилетняя выживаемость при локализованных стадиях составляет 31%, при локорегионарном распространении – не более 11%, а при наличии отдаленных метастазов – не превышает 3% [2, 3].

Несмотря на усовершенствование диагностических методов, по-прежнему более чем в 80% случаев диагноз ГЦР устанавливается на III (22,5%) или IV (58%) клинической стадии [4]. Среди больных с впервые установленным заболеванием 65,6% умирают в течение 1 года. В большинстве случаев клинические проявления ГЦР отмечаются только на поздних стадиях болезни, что вероятнее всего и обуславливает такие показатели.

ГЦР развивается преимущественно в результате хронического заболевания печени (ХЗП) вирусной (вирусы гепатита В и С), алкогольной, аутоиммунной (аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит), метаболической (неалкогольный стеатогепатит, наследственный гемохроматоз), токсической (лекарства, экзогенные токсины) этиологии. Менее чем в 10% случаев ГЦР развивается на фоне здоровой ткани печени [5].

Пациенты с ХЗП

В РФ среди ХЗП наиболее часто встречаются неалкогольная жировая болезнь печени, хронический вирусный гепатит и алкогольная болезнь печени. При этом основной причиной цирроза печени (ЦП) являются вирусы гепатита, в частности вирус гепатита С [6].

Согласно руководству EASL-EORTC в группах высокого риска (пациенты с ЦП, в том числе ожидающие трансплантацию печени; хроническим гепатитом В с высокой степенью активности или с ГЦР в семейном анамнезе; хроническим гепатитом С и выраженным фиброзом печени, в том числе после элиминации вируса) рекомендуется каждые 6 мес проводить ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости [7].

В РФ скрининговые программы не реализуются или реализуются недостаточно, при этом ГЦР часто поражает пациентов трудоспособного возраста (в среднем около 50 лет). ГЦР чаще всего развивается у больных ЦП, и именно эта категория должна проходить скрининг в первую очередь.

Чувствительность метода УЗИ в диагностике ГЦР варьирует от 33 до 96%, а специфичность не превышает 50% [8], поэтому, видимо, у пациентов с циррозом необходимо чаще использовать такие методы визуализации, как мультиспиральная компьютерная (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастированием, которые в настоящее время применяются недостаточно часто из-за высокой стоимости, возрастания негативного кумулятивного влияния рентгеновского облучения при КТ и возможного нарушения функции почек при применении йодсодержащих контрастных препаратов [9].

Скрининг пациентов с хроническим гепатитом С с целью раннего выявления рака печени не разработан и остается предметом дискуссий. Риск ГЦР существенно снижается после эрадикации вируса гепатита С, но не устраняется полностью. Считается, что больные хроническим гепатитом С, как правило, недостаточно мотивированы на продолжение наблюдения после успешной противовирусной терапии. В то же время целый ряд работ демонстрирует, что даже после элиминации вируса у пациентов с выраженным фиброзом и ЦП сохраняется значимый риск развития ГЦР (от 0,5 до 2% ежегодно), который зависит от тяжести ЦП (выше риск при классе В/С в сравнении с А по шкале Чайлда–Пью) и наличия сопутствующих факторов (выше риск у лиц с ожирением, сахарным диабетом и продолжающих прием алкоголя) [10–12].

Пациенты с декомпенсированным циррозом, которые находятся в листе ожидания трансплантации печени, в связи с более высоким риском развития ГЦР требуют особого внимания. Поэтому, учитывая различную частоту развития ГЦР в группах скрининга (в зависимости от этиологии по-

ражения печени, тяжести ЦП, сопутствующих заболеваний), видимо, необходимы стратификация рисков и разработка индивидуального подхода в вопросе периодичности и методов обследования. В группах высокого риска (декомпенсированный ЦП, наличие диспластических узлов) возможны более частый скрининг (1 раз в 3 мес) и использование МСКТ с контрастным усилением или МРТ с гепатоспецифичным контрастным препаратом. Выявление опухоли в печени на ранней стадии при декомпенсированном ЦП уменьшает время ожидания трансплантации.

ГЦР является мультидисциплинарной проблемой, в решение которой вовлечены разные специалисты, включая онкологов, гепатологов, гастроэнтерологов, интервенционных хирургов-радиологов, химиотерапевтов.

Основной целевой группой скрининга на ГЦР являются больные ЦП любой этиологии. При выявлении очаговых образований печени необходима своевременная оценка этих изменений рентгенологом и онкологом с проведением уточняющей диагностики. В этом случае встает вопрос о дальнейшем взаимодействии терапевтической и онкологической служб на разных этапах ведения пациента с подозрением на опухоль печени.

Скрининг, направленный на раннее выявление ГЦР в других группах риска, не оправдан вследствие низкой вероятности выявления рака и значительных финансовых затрат. По опыту авторов, попытки проведения такого рода программ в прошлом не привели к увеличению числа выявленных пациентов с ГЦР.

Немаловажным аспектом представляется внедрение программ, направленных на повышение уровня знаний о заболевании, его рисках и своевременности скрининга у населения.

Таким образом:

1. Успешное лечение ХЗП снижает риск развития ЦП; у больных ЦП, в том числе после устранения (элиминация вируса гепатита С, прекращение приема алкоголя) или контроля (противовирусная терапия при гепатите В, кровопускания при гемохроматозе, иммуносупрессивная терапия при аутоиммунном гепатите) этиологического фактора необходим скрининг для ранней диагностики возможного ГЦР.
2. Проведение скрининга для раннего выявления ГЦР экономически обосновано только в группах риска. При этом помимо государственного финансирования скрининга необходима реализация программ для повышения осведомленности врачей и пациентов о проблеме ГЦР.
3. УЗИ и определение уровня α -фетопротеина (АФП) каждые 6 мес являются основой скрининга на ГЦР. При вы-

явлении узловых образований в печени любого размера рекомендована динамическая мультифазная КТ или контрастная МРТ (предпочтительно при ЦП).

4. При выявлении ГЦР (с помощью лучевых и при необходимости морфологических методов обследования) выбор

метода лечения определяется мультидисциплинарной командой в зависимости от стадии заболевания.

5. Необходимо выстроить эффективное взаимодействие между терапевтической и онкологическими службами на разных этапах ведения пациента.

Диагностика ГЦР

Трудности диагностики опухолей печени связаны с отсутствием специфических симптомов заболевания как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания.

В настоящее время благодаря внедрению в клиническую практику более совершенной диагностической аппаратуры и широкому применению контрастных препаратов при проведении УЗИ, рентгеновской КТ и МРТ значительно повысились возможности ранней диагностики опухолевых образований печени [13].

Тем не менее чувствительность УЗИ в диагностике ГЦР печени остается достаточно низкой. Этот метод является операторзависимым и отследить характер накопления и вымывания эхоконтрастного препарата во всех узловых образованиях за несколько секунд в большинстве случаев не представляется возможным. Поэтому УЗИ в основном применяется в программах скрининга, а МСКТ и МРТ – для верификации диагноза [14].

Согласно данным Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) и Европейской ассоциации исследований печени (EASL), для корректной лучевой диагностики ГЦР следует использовать 4-фазную КТ или МРТ с внутривенным введением экстрацеллюлярных и гепатоспецифических контрастных веществ. Основными рентгенологическими признаками ГЦР считают гиперваскулярность опухоли в артериальную фазу с последующим «вымыванием» контрастного препарата в венозную и отсроченную фазы [7]. Критерии EASL применимы для ГЦР размером более 3 см, а для узлов диаметром 3 см и менее новый критерий (гиперинтенсивность артериальной фазы и гипоинтенсивность гепатобилиарной фазы для МРТ) показал значительно более высокую чувствительность, чем критерий EASL (83,0% против 74,5%, $p=0,008$), без существенного отличия в специфичности (76,7% против 81,1%, $p=0,125$) [15]. Позитронно-эмиссионная томография/КТ не рекомендуется для первичного выявления рака печени.

Система оценки очаговых образований печени LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) позволила повысить эффективность и объективность заключения о наличии ГЦР с помощью лучевых методов исследования, прежде всего у больших ЦП [16]. При этом эксперты рекомендуют использовать систему LI-RADS в качестве скрининга. С целью поддержки специалистов может быть полезной организация центров компетенций.

Для верификации ГЦР на фоне цирроза достаточно применения одного метода визуализации с использованием контрастного препарата, при котором выявляется узел размером не менее 2 см с типичными характеристиками злокачественной опухоли (гиперваскулярность в артериальную фазу и гипо- или изоденность в венозную и/или отсроченную фазу). В этом случае согласно международным рекомендациям биопсия с целью диагностики ГЦР не является обязательной. При наличии узла размером более 2 см у пациента без типичной динамики сосудистых изменений или

у пациента без ЦП рекомендуется биопсия для морфологического исследования.

Как правило, при неинформативности материала биопсии повторяется до 3 раз. Если после этого диагноз не определен, то скрининг повторяется через 4–6 мес.

Таким образом, биопсия опухоли в печени необходима при:

- малом размере опухоли (<2 см) и типичном для ГЦР кровотоке;
- нетипичной васкуляризации узла размером более 2 см;
- расхождении в описании и трактовке контрастных динамических исследований в сочетании с нормальным или незначительно повышенным уровнем АФП;
- выявлении любого опухолевого образования в нецирротической печени.

Напротив, биопсия локального образования в цирротической печени не нужна, если:

- не планируется какого-либо лечения в связи с декомпенсированным циррозом и/или другой тяжелой патологией;
- планируется резекция печени;
- при ЦП мультифазная КТ и МРТ описывают признаки (неравномерное контрастирование, затем «вымывание»), специфичные для ГЦР, по заключению независимого эксперта-рентгенолога, имеющего большой опыт дифференциальной диагностики у этой категории больных.

Биопсия при ГЦР обладает наибольшей диагностической чувствительностью и специфичностью, позволяет установить гистологический тип опухоли, определить прогностические и предиктивные (экспрессия c-MET) факторы, предоставляет материал для будущих молекулярно-генетических исследований.

По мнению экспертов-морфологов, требуется пересмотр роли биопсии печени в методических указаниях по ведению ГЦР в сторону расширения показаний к гистологическому исследованию, включая широкое использование иммуногистохимических маркеров. Это мнение поддерживают и клиницисты, что в большей степени основано на высокой частоте расхождений в диагнозах между первичными и экспертными КТ- и МРТ-исследованиями.

Таким образом:

1. В соответствии с международными рекомендациями биопсия с целью диагностики ГЦР обязательна для верификации узла в цирротически измененной печени при наличии характерных изменений по данным КТ и/или МРТ (неравномерное контрастирование, затем «вымывание»), выполненных в специализированном учреждении. В этом случае системная терапия для лечения неоперабельного ГЦР может быть назначена без проведения биопсии.
2. Биопсия опухоли в печени необходима при малом размере опухоли (<2 см) и типичном для ГЦР кровотоке; нетипичной васкуляризации узла размером более 2 см; расхождении в описании и трактовке контрастных динамических исследований в сочетании с нормальным или незначительно повышенным уровнем АФП; выявлении любого опухолевого образования у пациента без ЦП.

Мультидисциплинарная команда в ведении пациентов с ГЦР

При ГЦР необходим междисциплинарный подход. Лишь небольшому числу пациентов с ГЦР удастся оказать специализированную помощь: часть из них не доходит до онкологического диспансера, большинству возможно проведение только симптоматической терапии в связи с запущенностью опухолевого процесса при первичном обращении и низком функциональном статусе. Вследствие того, что специализированную помощь удастся оказать менее чем 10% больных ГЦР, междисциплинарные команды (МДК) практически не

формируются. К тому же роль каждого специалиста и алгоритм работы внутри МДК не до конца разработаны.

Стандарты оказания онкологической помощи пациентам со злокачественными новообразованиями печени или подопечием на злокачественные образования регламентируются приказом №915н МЗ РФ от 15 ноября 2012 г., в котором прописаны некоторые сроки оказания помощи и маршрутизация пациента: от терапевта в первичный онкологический кабинет, а затем в онкологический диспансер. Консультация в первичном онкологическом кабинете должна быть проведена не позднее, чем через 5 рабочих дней с момента выдачи



направления на консультацию. Врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения в течение 1 дня с момента установления предварительного диагноза злокачественного новообразования организует взятие биопсийного (операционного) материала с учетом клинических рекомендаций. Срок выполнения патологоанатомических исследований не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного материала в патологоанатомическое бюро. Срок начала оказания специализированной помощи, по сути лечения, не должен превышать 10 календарных дней с момента гистологической верификации злокачественного новообразования или 15 календарных дней с даты установления предварительного диагноза злокачественного новообразования.

Работа МДК на примере Свердловской области представляет собой сотрудничество между абдоминальным онкологом, химиотерапевтом, гепатологом, трансплантологом, интервенционным хирургом-радиологом и радиологом [17]. Возможный сценарий взаимодействия внутри МДК: пациент в онкодиспансере направляется к абдоминальному онкологу. Вопрос о симптоматической терапии или возмож-

ности оказания специализированной помощи в этом случае решается совместно с химиотерапевтом, при декомпенсированном ЦП и хроническом вирусном гепатите – с гепатологом, который в свою очередь совместно с трансплантологом определяет показания к трансплантации печени, «bridge» (бридж)-терапии (терапии ожидания перед трансплантацией) или специализированной терапии (радиочастотная абляция – РЧА, трансартериальная химиоэмболизация – ТАХЭ, таргетная терапия), при необходимости хирург-радиолог проводит биопсию опухолевого образования. На каждом этапе определяют сроки оказания помощи (см. рисунок).

Участники МДК признают, что существуют определенные сложности, с которыми им приходится сталкиваться: отсутствие возможности у онколога своевременно направить пациента к другому специалисту; отсутствие одного специалиста, ответственного за конкретного пациента на всем этапе обследования и формирования лечебного плана, а также за сбор консилиума (как правило, консилиум собирается по решению лечащего врача); радиологи могут не входить в МДК, однако это необходимо для оценки возможности своевременного проведения интервенционной терапии. Все это требует дальнейшей работы по усовершенствованию порядка деятельности МДК на уровне каждого региона [17].

Таким образом:

1. Мультидисциплинарный подход – основа современного алгоритма диагностики и лечения ГЦР.
2. Необходимо создание МДК на уровне каждого региона/города/центра в России.
3. Каждый центр должен иметь определенный порядок работы МДК, утвержденный административным регламентом.
4. Необходимы высокая квалификация всех участников МДК и определение алгоритма межцентровой кооперации.

Определение стадии

Важным аспектом в прогнозировании исходов и определении тактики лечения при ГЦР является правильное определение стадии заболевания. Классификация TNM/AJCC (8-го пересмотра) обладает достоверной прогностической значимостью, но не учитывает функционального состояния печени, тяжести цирроза и объективного статуса пациента. Классификация BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) учиты-

вает эти параметры, позволяет прогнозировать выживаемость с высокой степенью для всех стадий ГЦР и определять тактику лечения [18].

Таким образом, классификация BCLC и определение функционального статуса печени по шкале Чайлда–Пью должны быть обязательным дополнением к стадированию ГЦР по TNM/AJCC (8-й пересмотр).

Локорегиональное лечение

При раннем ГЦР (BCLC A) и наличии противопоказаний к трансплантации печени возможно применение таких локальных методов воздействия, как РЧА либо микроволновая абляция (РЧА/МВА) и стереотаксическая лучевая терапия [19]. При промежуточной стадии ГЦР (BCLC B) рекомендуется выполнение ТАХЭ в качестве 1-й линии паллиативного лечения. ТАХЭ проводится при наличии нерезектабельного/неоперабельного процесса без признаков инвазии/тромбоза магистральных печеночных сосудов, а также в комбинации с другими методами локального и системного воздействия и в период ожидания трансплантации печени. В основе технологии ТАХЭ лежит селективное и суперселективное перекрытие артериального кровотока на различных уровнях в зависимости от объема и характера поражения и функциональной состоятельности печени. ТАХЭ может применяться у неоперабельных больных и при проведении «bridge»-терапии.

На сегодняшний день очевидно, что ТАХЭ – паллиативное вмешательство, которое может применяться как самостоятельно, так и в сочетании с РЧА/МВА или, возможно, с таргетной терапией. Предикторами эффективности ТАХЭ считаются: узловой характер поражения; размер опухоли менее 10 см; магистральный тип кровоснабжения; эффективность предыдущей ТАХЭ (в случае если она проводилась ранее).

Роль ТАХЭ в уменьшении опухолевого объема и увеличении возможности резекции опухоли требует дальнейшего изучения; нет четких показаний к повторным вмешательствам; не разработан стандарт оценки эффективности завершённой ТАХЭ и сочетанных ТАХЭ; целесообразность сочетания ТАХЭ и таргетной терапии и в какой последовательности также остается под вопросом. Для определения безопасности проведения процедуры целесообразным представляется дополнительно оценивать уровень лактатдегидрогеназы, который также может служить важным фактором прогноза течения заболевания.

Согласно клиническим рекомендациям ТАХЭ не показана при внутрипеченочной макрососудистой инвазии (BCLC C).

Существующие критерии для прекращения процедур ТАХЭ применимы далеко не для всех клинических ситуаций:

1. Тотальный некроз (полный эффект), подтвержденный при лучевой диагностике.
2. Двукратная безрезультативная ТАХЭ, определяемая как отсутствие объективного эффекта (по критериям mRECIST) или появление новых опухолевых очагов в зоне воздействия ТАХЭ после технически эффективной 1–2-кратной эмболизации зоны опухолевого поражения печени.
3. Раннее прогрессирование ГЦР (рост, реваскуляризация, появление новых узлов) в зоне эффективной эмболизации в течение 6 мес с момента проведения процедуры.

4. Декомпенсация функции печени как осложнение ТАХЭ.

Переход от ТАХЭ к системной терапии не регламентирован и обычно осуществляется при выявлении отдаленного метастаза, инвазии в воротную вену, разрыве узла ГЦР в анамнезе или отсутствии доступа для интервенционного вмешательства.

Таким образом:

1. Установлены абсолютные и относительные показания к проведению ТАХЭ.
2. Требуют уточнения предикторы эффективности, режимы комбинации, сочетанные режимы ТАХЭ и критерии необходимости повторных вмешательств и прекращения процедур ТАХЭ.

Системная терапия

С 2007 г. единственным одобренным методом лекарственной терапии нерезектабельного ГЦР являлся сорафениб, продемонстрировавший достоверное увеличение общей выживаемости (ОВ) в исследованиях SHARP и Asia-Pacific [20, 21].

За последние 10 лет начато несколько исследований препаратов для лечения нерезектабельного ГЦР в 1-й линии терапии, цель которых – продемонстрировать большую эффективность и лучшую безопасность исследуемой терапии по сравнению с сорафенибом [22]. Прямое сравнительное исследование сорафениба и сунитиниба (исследование SUN1170) показало, что сунитиниб не превосходит и даже в значительной степени уступает сорафенибу по показателю ОВ, которая являлась первичной целью данного исследования [23]. Результаты исследований BRISK-FL и LiGHT показали, что бриваниб и линифаниб не превосходят и даже не демонстрируют сопоставимые сорафенибу показатели ОВ, хотя дизайн исследований предполагал оценку достижения не меньшей, чем на фоне терапии сорафенибом, ОВ (non-inferiority) [24, 25]. Исследование комбинации сорафениба с эрлотинибом в сравнении с комбинацией сорафениба с доксорубицином (CALGB808028) также не достигло первичной конечной точки [26]. Приведенные факты свидетельствуют, что достижение достоверных различий по показателю ОВ при сравнении со стандартом терапии 1-й линии нерезектабельного ГЦР (сорафенибом) является очень сложной задачей.

Начиная с 2017 г. ситуация в области лекарственной терапии ГЦР начала меняться. В конце 2017 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) одобрило к применению ленватиниб для 1-й линии терапии при нерезектабельном ГЦР [27]. Ленватиниб – мультикиназный ингибитор рецепторов 4 факторов роста фибробластов (FGFR 1–4), 3 факторов роста эндотелия сосудов (VEGFR 1–3), рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR- α), а также рецепторов RET и KIT, обеспечивающий выраженное противоопухолевое действие за счет комплексной блокады ангиогенеза, что позволяет преодолеть резистентность опухоли к анти-VEGF-препаратам [28].

В ходе международного рандомизированного открытого исследования III фазы REFLECT эффективность и переносимость ленватиниба сравнивались с таковыми для сорафениба у пациентов, которые ранее не получали системной химиотерапии по поводу нерезектабельного ГЦР [29].

Протокол исследования предполагал рандомизацию пациентов в группы терапии ленватинибом и сорафенибом в соотношении 1:1. Предусматривалась стратификация пациентов по региону проживания (Азиатский/не Азиатский), наличию макроскопической инвазии воротной вены и/или внепеченочному распространению, статусу ECOG (0–1) и массе тела (<60/>60 кг).

Лечение проводилось до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. Первичной конечной точкой выбрана достоверно не меньшая ОВ на фоне применения ленватиниба по сравнению с сорафенибом (non-inferiority). Достоверный показатель не меньшей ОВ определен как 1,08. В качестве вторичных конечных точек выбраны период времени до прогрессирования, выживаемость без прогрессирования, частота объективных ответов и безопасность.

3. Необходимы разработка и внедрение стандартов локорегионального лечения при ГЦР в России.

4. Необходимо внесение показаний к определению уровня лактатдегидрогеназы при ГЦР в стандарты оказания медицинской помощи в рамках обязательного медицинского страхования.

5. Необходима слаженная работа МДК для определения тактики ведения пациента и своевременного определения момента передачи его от интервенциониста к химиотерапевту.

6. Необходимо внедрение практики «раннего» перевода пациентов с ТАХЭ на системную терапию.

Из 954 пациентов 478 были распределены в группу терапии ленватинибом, а 476 – в группу лечения сорафенибом [30]. Исходные характеристики пациентов были схожи в обеих группах, за исключением следующих факторов: вирусный гепатит С чаще встречался в группе сорафениба, чем ленватиниба (в 26 и 19% случаев соответственно), а вирусный гепатит В, напротив, встречался чаще в группе ленватиниба, чем сорафениба (в 53 и 48% случаев соответственно). Доля пациентов с уровнем АФП >200 нг/мл составила 39% в группе сорафениба и 46% – ленватиниба. Также медиана уровня АФП практически в 2 раза была выше в исследовательской группе на момент начала лечения [29].

Первичная конечная точка исследования REFLECT была достигнута. Медиана ОВ в общей популяции больных составила 13,6 мес в группе терапии ленватинибом по сравнению с 12,3 мес – в группе терапии сорафенибом (относительный риск 0,92, 95% доверительный интервал 0,79–1,06).

В отношении вторичных конечных точек выживаемость без прогрессирования, время до прогрессирования и частота объективных ответов (ленватиниб/сорафениб) ленватиниб продемонстрировал клинически значимые и достоверно более высокие результаты по оценке исследователей согласно модифицированным критериям оценки ответов солидных опухолей на лекарственную терапию (mRECIST), которые составили 7,4/3,7, 8,9/3,7 мес и 24,1/9,2% соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют в пользу более высокой как непосредственной противоопухолевой активности ленватиниба в сравнении с сорафенибом, так и значимого улучшения отдаленных показателей. Профиль безопасности этих препаратов несколько отличался друг от друга, наблюдались более высокая частота кожной токсичности при лечении сорафенибом и более частая кардиоваскулярная токсичность при лечении ленватинибом, но в целом частота осложнений, связанных с лечением исследуемыми препаратами, была сопоставимой в обеих группах [29].

В настоящее время все большее внимание уделяется качеству жизни в процессе лечения. В исследовании REFLECT оценка качества жизни проводилась на основании опросника EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ HCC 18. Оказалось, что суммарный балл значимо не отличался между группами лечения (относительный риск 0,87, 95% доверительный интервал 0,754–1,013). Однако анализ времени до клинически значимого ухудшения ряда параметров показал, что ролевое функционирование, боль, диарея, питание, восприятие тела у пациентов, получавших ленватиниб, ухудшались позднее, чем в группе сравнения [29]. Кроме того, необходимость дозирования ленватиниба в зависимости от массы тела особенно важна при терапии пациентов с ГЦР.

Рекомендации Национальной сети комплексной диагностики рака – NCCN 2019 предлагают рассматривать ленватиниб в качестве препарата выбора в 1-й линии терапии нерезектабельного ГЦР наряду с сорафенибом [30]. В то же время последние линии терапии в случае прогрессирования заболевания на 1-й линии предполагают использование сорафениба после использования ленватиниба в первой линии, но не наоборот. Эта рекомендация основывается на недавно опубликованных данных дополнительного анализа результатов исследования REFLECT, представленных на конференции ASCO GI в январе 2019 г. [31]. Другие препараты (в частности, регорафениб, ниволумаб) рекомендованы

к применению для лечения нерезектабельного ГЦР в последующих линиях терапии ГЦР [30].

Таким образом:

1. Системная терапия должна применяться согласно показаниям у всех пациентов с ГЦР, при условии компенсированной функции печени (по шкале Чайлда–Пью – не более 8 баллов).
2. Клиническая значимость результатов исследования REFLECT высока: впервые за последние 10 лет показана не

меньшая эффективность в плане увеличения ОВ больных ГЦР при сравнении лenvатиниба с сорафенибом. Более того, лenvатиниб ассоциируется с большей выживаемостью без прогрессирования, большим временем до прогрессирования и более высокой частотой объективного ответа в 1-й линии лечения нерезектабельного ГЦР в сравнении с сорафенибом.

3. Необходимо включение лenvатиниба в российские рекомендации в качестве предпочтительной 1-й линии терапии нерезектабельного ГЦР.

Заключение

Раннее выявление, диагностика и лечение ГЦР до настоящего момента остается трудной задачей. Наиболее действенным методом улучшения отдаленных результатов лечения ГЦР является своевременное выявление опухолевого процесса на ранней стадии, когда возможно радикальное хирургическое лечение. Проведение скрининга в основной группе риска – при ЦП и эффективная уточняющая диагностика – главная задача гепатологов, гастроэнтерологов и онкологов.

Междисциплинарный комплексный подход с участием опытных специалистов необходим для определения наилучшей тактики ведения таких пациентов.

Для увеличения эффективности системной терапии локализованного нерезектабельного ГЦР (BCLC B) необходим своевременный переход от локорегиональных методов к системной терапии, с учетом сопутствующих заболеваний и функции печени до появления симптомов декомпенсации.

Сегодня, спустя почти 10-летие, в арсенале практикующих врачей появился лenvатиниб – новый препарат для лечения нерезектабельного ГЦР в 1-й линии, который впервые продемонстрировал не меньшую эффективность в плане увеличения ОВ по сравнению с сорафенибом. Клинически и статистически значимое преимущество лenvатиниба по частоте объективных ответов, выживаемости без прогрессирования и времени до прогрессирования по сравнению с сорафенибом дает возможность ожидать лучший результат лечения у отдельных пациентов.

Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

This work was supported by Eisai Co., Ltd. The authors are fully responsible for the content of the manuscript and editorial decisions.

Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М., 2018. [*Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoi. Moscow, 2018 (in Russian)*]
2. Бредер В.В., Базин И.С., Борисов В.И. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичного рака печени. Злокачественные опухоли. 2016; 4 (Спецвып. 2): 292–9. [*Breder V.V., Bazin I.S., Borisov V.I. et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu pervichnogo raka pečeni. Zlokachestvennye opukholi. 2016; 4 (Spetsvyp. 2): 292–9 (in Russian)*]
3. GLOBOCAN 2018; IACR, WHO, 2018; <http://gco.iarc.fr/today>
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М., 2018. <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2017.pdf> [*Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2017 god. Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoi. Moscow, 2018. http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2017.pdf (in Russian)*]
5. Бредер В.В., Косырев В.Ю., Кудашкин Н.Е., Лактионов К.К. Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации как социальная и медицинская проблема. Мед. совет. 2016; 10: 10–20. [*Breder V.V., Kosyrev V.Yu., Kudashkin N.E., Laktionov K.K. Gepatotseliuliarnyi rak v Rossiiskoi Federatsii kak sotsial'naiia i meditsinskaiia problema. Med. sovet. 2016; 10: 10–20 (in Russian)*]
6. Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Распространенность диффузных заболеваний печени в Москве. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014; 5: 3–8. [*Kotova A.G., Maevskaiia M.V., Ivashkin V.T. Rasprostranennost' dif-fuznykh zabolevanii pečeni v Moskve. Klin. perspektivy gastroent-erologii, gepatologii. 2014; 5: 3–8 (in Russian)*]
7. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018; 69: 182–236.
8. Hina Arif-Tiwari, Bobby Kalb, Surya Chundru et al. MRI of hepatocellular carcinoma: an update of current practices. Diagn Interv Radiol 2014; 20: 209–21.
9. Solomon R. Contrast-induced acute kidney injury: is there a risk after intravenous contrast? Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1242–3.
10. Nabon P, Bourcier V, Layese R et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. Gastroenterology 2017; 152 (1): 142–56.
11. Ioannou GN, Green PK, Berry Kr. J Hepatol 2018; 68: 25–32.
12. Page A, Zunirah A, Ravi S, Singal AK. Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review. J Clin Transl Hepatol 2018; 6 (1): 79–84.
13. Alyaa HA, Entetbar MH. Diagnosis of liver tumor from CT images using digital image processing. Int J Sci Engineer Res 2015; 6 (Issue 1): 685–9.
14. Bolog N, Andreisek G, Oancea I, Mangraiu A. CT and MR imaging of hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Liver Dis 2011; 20 (2): 181–9.
15. Sang Hyun Choi et al. J Hepatol 2016; 64 (5): 1099–107.
16. LI-RADS version 2018, American college of Radiology.
17. Petkau VV, Sbabunina LA, Bessonova EN. Primary malignant tumors of liver: the results of observation of patients been registered in Sverdlovsk Region in 2016. Malignant Tumours 2018; 1: 61–5.
18. Vitale A, Morales RR, Zanusi G et al. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. Lancet Oncol 2011; 12 (7): 654–62. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70144-9
19. Бредер В.В. и др. Клинические рекомендации «Рак печени (печеночноклеточный)». Ассоциация онкологов России (АОР), для взрослых. Версия 2017: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_pecheni.pdf [*Breder V.V. et al. Klinicheskie rekomendatsii "Rak pečeni (pechenochkletochnyi)". Assotsiatsiia onkologov Rossii (AOR), dlia vzroslykh. Versiia 2017: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_pecheni.pdf (in Russian)*]
20. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359: 378–90.
21. Cheng AL, Kang YK, Chen Z 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 2009; 10: 25–34.
22. Kudo M. Molecular targeted agents for hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives. Liver Cancer 2017; 6: 101–12.

23. *Cheng AL, Kang YK, Lin DY et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2013; 31: 4067–75.*
24. *Johnson PJ, Qin S, Park JW et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. J Clin Oncol 2013; 31: 3517–24.*
25. *Cainap C, Qin S, Huang WT et al. Linafianib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2015; 33: 172–9.*
26. *Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2015; 33: 559–66.*
27. *FDA website: <https://www.fda.gov>*
28. *Инструкция по медицинскому применению препарата ленаватиниб. Регистрационный номер: ЛП-003398 (с изменениями от 26.02.2019 г.) http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a063c935-a9a8-4919-959e-5b36280eb082&t [Инструкция по медицинскому применению препарата ленаватиниб. Регистрационный номер: LP-003398 (с изменениями от 26.02.2019 г.) http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a063c935-a9a8-4919-959e-5b36280eb082&t (in Russian)]*
29. *Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018; 391 (10126): 1163–73.*
30. *NCCN Guidelines Version 2.2019 – March 6 2019. Hepatocellular carcinoma. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf*
31. *Alsina A et al. Subsequent Anticancer Medication Following First-line Lenvatinib: A Post Hoc Responder. Analysis From the Phase 3 REFLECT Study in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Presented at ASCO GI 2019.*

Информация об авторах / Information about the authors

Абдурахманов Джамал Тинович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: abdjamal@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: vbreder@yandex.ru

Болотина Лариса Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: lbolotina@yandex.ru

Косырев Владислав Юрьевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»; доц. каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: vkosirev@mail.ru

Медведева Бэла Михайловна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. рентгенодиагностического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», НИИ КиЭР, рентгенодиагностическое отд-ние. E-mail: M-diagnostica@yandex.ru

Петкау Владислав Владимирович – канд. мед. наук, зав. центром амбулаторной химиотерапии ГБУЗ СО СООД. E-mail: vpetkau@yandex.ru

Dzhamal T. Abdurakhmanov – D. Sci. (Med.), I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: abdjamal@mail.ru

Valerii V. Breder – D. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: vbreder@yandex.ru

Larisa V. Bolotina – D. Sci. (Med.), P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of National Medical Research Center for Radiology. E-mail: lbolotina@yandex.ru

Vladislav Iu. Kosyrev – D. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: vkosirev@mail.ru

Bela M. Medvedeva – D. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: M-diagnostica@yandex.ru

Vladislav V. Petkau – Cand. Sci. (Med.), Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary. E-mail: vpetkau@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.05.2019