

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА:

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ И РЕШЕНИЯ

Лекарственная терапия печеночно-клеточного рака представляет собой значительную клиническую проблему современной онкологии. До настоящего времени сорафениб остается единственным вариантом лекарственного лечения местно-распространенного и метастатического гепатоцеллюлярного рака, увеличивающим общую выживаемость пациентов. При отсутствии альтернативного лечения большое значение приобретает понимание онкологом места, времени, а также стратегической цели и тактических задач лекарственного лечения гепатоцеллюлярного рака на разных этапах опухолевого процесса. В статье рассмотрены практические аспекты лекарственного лечения гепатоцеллюлярного рака сорафенибом в различных клинических ситуациях, предложены алгоритмы сопроводительной терапии фоновой патологии печени. Приведены результаты лечения регорафенибом – новым мультикиназным ингибитором, достоверно увеличивающим выживаемость во второй линии терапии сорафениб-резистентного гепатоцеллюлярного рака. Обсуждаются возможности лекарственного лечения печеночно-клеточного рака с использованием цитотоксической и молекулярно-направленной терапии, перспективы современной иммунотерапии.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, ГЦР, сорафениб, регорафениб, ALBI, BCLC, цирроз печени.

V.V. BREDER, PhD in medicine, K.K. LAKTIONOV, MD, M.I. DAVYDOV, MD, Acad. RAS
 Blokhin Russian Cancer Research Centre, Ministry of Health, Moscow

PHARMACOLOGICAL THERAPY OF HEPATOCELLULAR CANCER PRACTICAL ISSUES AND SOLUTIONS

Pharmaceutical therapy of hepatocellular carcinoma represents a major clinical issue of debate in modern oncology. Until now, Sorafenib remains the only option for the management of locally advanced and metastatic hepatocellular carcinomas, which increases the overall survival of patients. In the absence of alternative treatment, the oncologist understanding of the place, time, the strategic goal and tactical objectives of the pharmaceutical therapy of hepatocellular carcinoma at different stages of cancer is of great importance. The article considers the practical aspects of the Sorafenib therapy of hepatocellular cancer in various clinical situations, and proposes algorithms of accompanying therapy for the underlying liver pathology. It presents the results of Regorafenib therapy, a new multi-kinase inhibitor, which significantly increases survival in the second line therapy of sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma. The options of pharmacological therapy for hepatocellular carcinoma using cytotoxic and molecular-directed medicines, prospects of modern immunotherapy are discussed.

Keywords: hepatocellular carcinoma, HCC, Sorafenib, Regorafenib, ALBI, BCLC, liver cirrhosis.

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

Российскую Федерацию можно отнести к странам со средней заболеваемостью ГЦР – 4–5 случаев на 100 тыс. населения; это 13-е место в структуре онкологической заболеваемости и 11-е место среди причин смерти в РФ. Ежегодно в РФ прижизненно регистрируется более 6 тыс. новых случаев ГЦР, чаще всего уже в распространенной стадии, не подлежащей специальному лечению [4]. При этом удельный вес случаев морфологически подтвержденного рака печени составляет 48,9–56,4% [4, 5].

Следует отметить, что структура факторов риска ГЦР в российской популяции больных отличается и от

европейской, и от азиатской популяций. Анализ 380 случаев ГЦР (больные, проходившие лечение в РОНЦ) показал, что среди факторов риска преобладают вирусные гепатиты В (27,6%) и С (30%), в 17,4% случаев имели место только метаболические факторы риска, злоупотребление алкоголем – потенциальная причина ГЦР в 8,7% случаев. Цирроз как осложнение фоновой патологии печени выявляется только в 53,4% случаев ГЦР [6].

Ситуация с лечением ГЦР в РФ далека от идеальной [7]. В отсутствие принятых и постоянно работающих программ скрининга в группах потенциального риска (цирроз любой этиологии, вирусный гепатит С) удельный вес ранних стадий ГЦР очень мал, что во многом определяет низкую долю хирургического лечения в целом и ортотопической трансплантации печени в частности. Применение радиологических интервенционных технологий ограничено несколькими клиниками в крупных городах. Доля больных, получающих системную терапию сорафенибом, не превышает 5% от ежегодно выявленных

случаев ГЦР, что частично можно объяснить поздним выявлением рака, осложненного суб-/декомпенсацией функции печени.

Гепатоканцерогенез – сложный многоступенчатый процесс, который запускается в результате активизации поврежденных сигнальных внутриклеточных путей. Вирусная инфекция (HBV и HCV) и хроническое воспаление – основные факторы риска, ассоциированные с развитием ГЦР и формирующие благоприятное для опухоли микроокружение. При всей сложности и условности хронологической реконструкции событий, ведущих к появлению опухоли, именно хроническое воспаление, клеточная пролиферация, устойчивость к апоптозу и появление клона стволовых опухолевых клеток – главные события гепатоканцерогенеза. Но в отличие от других видов рака, где основную роль играют нарушения в сигнальных путях, ассоциированных с EGFR, PI3K и MAPK, при ГЦР главными онкогенными путями являются Wnt/beta-catenin и JAK/STAT, а также активация в системе циклин-зависимых киназ и деактивация апоптоза [8].

Пока не найдено (и, вероятно, никогда не будет найдено) особого патогномичного молекулярного механизма или доминирующего сигнального пути, ведущего к раку печени, что и объясняет отсутствие значимого противоопухолевого эффекта разных вариантов монотерапии. Сегодня можно говорить об известном нам особом значении в гепатоканцерогенезе рецепторов факторов роста и связанных с ними сигнальных внутриклеточных путей. Поэтому в настоящее время в качестве приоритетных мишеней рассматриваются факторы роста и соответствующие рецепторы, звенья различных внутриклеточных сигнальных путей, отвечающих за пролиферацию и устойчивость клетки, факторы ангиогенеза

и метастазирования. Возможно, более эффективными окажутся стратегии одновременного блокирования различных канцерогенных внутриклеточных сигналов либо доминирующего пути на разных уровнях.

МЕСТО ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ГЦР

Согласно общепринятым рекомендациям (NCCN, EASL-EORTC, AASLD, RUSSCO и др.), лекарственная системная терапия является методом выбора при печеночно-клеточном раке, не подлежащем локальным вариантам лечения. При этом основной целью медикаментозного лечения является увеличение выживаемости. Сорафениб (BAY 43-9006; Nexavar) был первым препаратом, увеличивающим продолжительность жизни больных ГЦР.

Сорафениб – мультикиназный ингибитор, блокирующий пролиферацию опухолевой клетки и проявляющий антиангиогенный эффект через блокаду серин/треониновых киназ сигнального пути Raf/MEK/ERK, тирозинкиназы рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста 1, 2 и 3 типов (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) α и β , KIT-рецепторов, Flt-3 и RET и внутриклеточного сигнального пути JAK/STAT [9]. Сорафениб подавляет рост опухоли через индукцию апоптоза и препятствует активности антиапоптотического белка Mcl-1 без участия Raf/MEK/ERK сигнального пути.

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) [10] и аналогичное по дизайну Asia-Pacific Study («Восточное исследование» [11]) впервые продемонстрировали значимое увеличение общей

Таблица. Клинические исследования лекарственного лечения ГЦР 1-й линии

Препарат (схема)/исследование	n	Контроль	ОВ, мес.		Значение P	ВдП/ВрдП, мес.		Значение P
			исслед. режим	группа контроля		исслед. режим	группа контроля	
Бриваниб/BRISK-FL [12]	1150	сорафениб	9,5	9,9	0,37	4,2	4,1	0,85
Доксорубин + сорафениб/CALGB80802 [13]	346	сорафениб	9,3	10,5		3,6	3,2	
Эрлотиниб + сорафениб/SEARCH [14]	720	сорафениб + плацебо	9,5	8,5	0,20	3,2	4	0,91
FOLFOX-4 [15]	371	Доксорубин	6,4	9,47	0,07	2,93	1,77	<0,01
Линифаниб [16]	1035	сорафениб	9,1	9,8	1,05	5,4	4,0	0,001
Сорафениб/SHARP [10]	602	плацебо	10,7	7,9	<0,001	5,5	2,8	<0,001
Сорафениб/Азиатское [11]	226	плацебо	6,5	4,2	0,014	2,8	1,4	0,0005
Сунитиниб/SUN1170 [17]	1074	сорафениб	7,9	10,2	0,99	4,1	3,8	0,83
Ленватиниб/REFLECT [18]	954	сорафениб	13,6	12,3	–	7,4	3,6	<0,00001

Примечание. ОВ – общая выживаемость, ВдП – выживаемость до прогрессирования, ВрдП – время до прогрессирования.



ПОЧКИ



ПЕЧЕНЬ



ЩИТОВИДНАЯ
ЖЕЛЕЗА

Нексавар: эффективность и надежность в трех показаниях¹⁻⁴

- Нексавар одобрен для лечения трех видов солидных опухолей¹:
 - местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду
 - метастатический почечно-клеточный рак
 - печеночно-клеточный рак
- Нексавар применяется в клинической практике в России 10 лет¹

 **Нексавар**

Нексавар (Nexavar). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: сорафениба тозилат – 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания). **Показания:** метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак, местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата, беременность и период кормления грудью, детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). **С осторожностью:** при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия. Развитие возможных нежелательных лекарственных реакций может потребовать временного прекращения и/или уменьшения дозы препарата Нексавар. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, сухость кожи, кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродисестезия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, запор, анорексия, артралгия, гипофосфатемия, увеличение активности липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в костях, боль в области опухоли, головная боль), снижение массы тела, инфекции, повышение температуры тела. Часто (от ≥1/100 до <1/10): лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, хроническая сердечная недостаточность, ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда, приливы, ринорея, дисфония, кератоакантома/плоскоклеточный рак кожи, эксфолиативный дерматит, акне, шелушение кожи, гиперкератоз, фолликулит, стоматит (включая сухость слизистой оболочки полости рта и глосситидию), диспепсия, дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс, периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия, депрессия, звон в ушах, миалгия, мышечные спазмы, почечная недостаточность, протеинурия, эректильная дисфункция; гипотиреоз, транзиторное повышение активности трансаминаз (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза), гипокальциемия, гипокалиемия, гипонатриемия, астения, гриппоподобный синдром, воспаление слизистых оболочек. **Регистрационный номер:** ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 01.06.2015. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения НЕКСАВАР № ЛСР-000093 от 01.06.2015. 2. Escudier B. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007; 356: 125–134. 3. Bruix J., Raoul J.L., Sherman M. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. J Hepatol. 2012 Oct; 57(4): 821–9. 4. Brose M. et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014; 384(9940): 319–28.

Для специалистов здравоохранения.

L.RU.MKT.SM.03.2016.0277

АО «БАЙЕР», 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202. www.pharma.bayer.ru

выживаемости больных распространенным ГЦР, не подлежащих локальным видам лечения. Медиана ОВ при лечении сорафенибом – 10,7 мес. – оказалась достоверно лучше, чем в группе плацебо (7,9 мес., $OR = 0,69$, $p < 0,001$). Сорафениб увеличивал на 73% время до прогрессирования (5,5 мес. vs 2,8 мес.; $p < 0,01$; $OR = 0,58$; $p = 0,000007$).

С момента публикации результатов плацебо-контролируемого исследования эффективности сорафениба SHARP и до настоящего времени сорафениб остается единственным вариантом лекарственного лечения местнораспространенного и метастатического ГЦР, увеличивающим общую выживаемость. К осени 2017 г. проведено несколько крупных клинических исследований первой линии лекарственной терапии ГЦР, изучали как молекулярно-направленное лечение, так и цитотоксическую терапию (табл.).

Первые результаты применения сорафениба в российской популяции больных ГЦР по эффективности и переносимости были сравнимы с результатами, опубликованными в разных странах [19]. Но картина лекарственного лечения рака печени в РФ по ряду причин очень отличается от европейской, различается она и между регионами и областями РФ, что влияет на спектр используемых лекарственных препаратов, на очередность/последовательность их применения.

В повседневной клинической практике сорафениб применяется при метастатическом или местнораспространенном опухолевом процессе, не подлежащем оперативному лечению и (химио)эмболизации, при прогрессировании процесса в печени после локальных методов лечения, при ранних стадиях ГЦР, а также в сочетании с различными методами локального воздействия в качестве терапии ожидания трансплантации печени. Согласно классификации BCLC, в эту группу относят случаи заболевания не более стадии BCLC C.

ОСНОВНЫЕ УСЛОВИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕРАПИИ ГЦР

Обязательными условиями к определению показаний и началу терапии являются: своевременное стадирование ГЦР (регистрация распространенности заболевания с использованием методов объективного обследования), которое проводится по классификации TNM/AJCC (2010) и BCLC (или т. н. Барселонской), оценка прогноза основного заболевания и фоновой патологии печени (цирроз печени, если есть), определение места и задач предполагаемой лекарственной терапии. Всем пациентам должна быть выполнена оценка функционального статуса печени по Child-Pugh на основании врачебного осмотра, развернутого клинического и биохимического (тальбумин) анализа крови и коагулограммы.

Чрезвычайно перспективным объективным инструментом оценки функциональной состоятельности печени является категория ALBI, рассчитываемая на основании уровня альбумина и общего билирубина плазмы крови. В расчете категории ALBI не нужны субъективные пере-

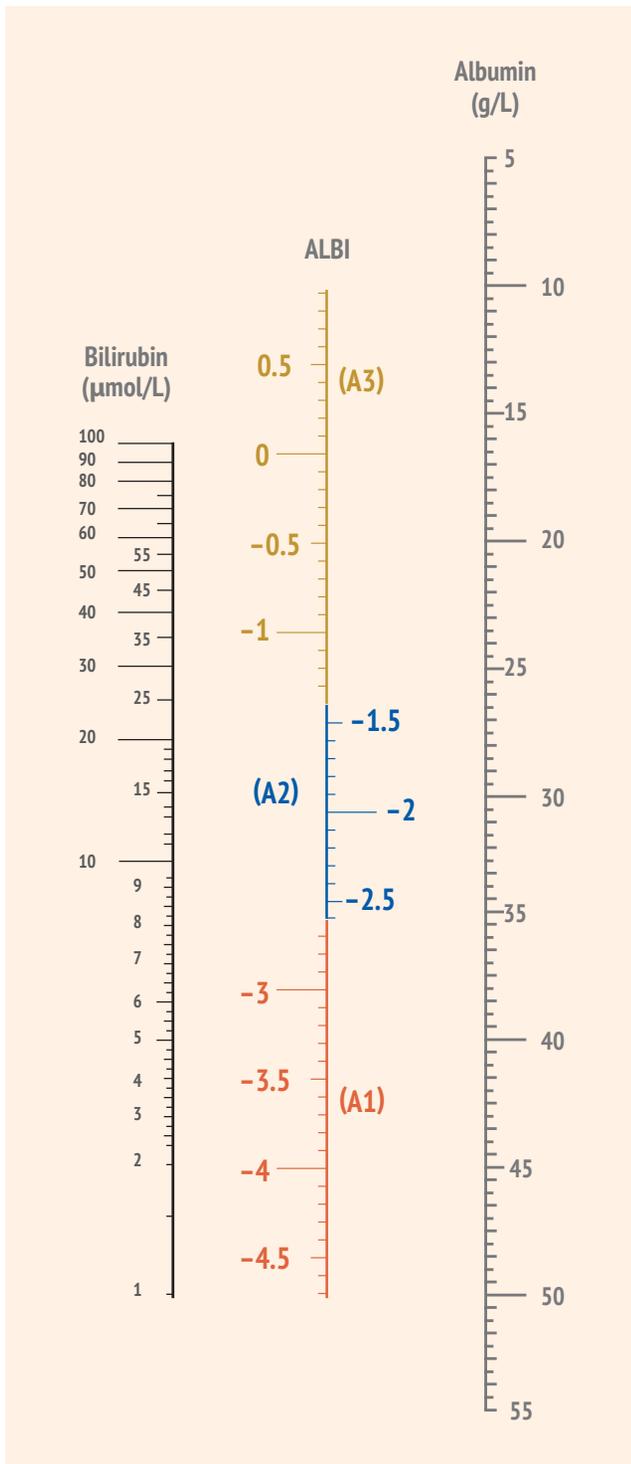
менные, такие как асцит и энцефалопатия [20]. Математически определение категории ALBI выглядит так: прогностическая группа (ALBI-категория) = $(\log_{10} \text{билирубин, ммоль/л } 0,66) \times (\text{альбумин, г/л } 0,085)$. Полученное числовое значение попадает в границы числовых значений одной из трех прогностических групп (ALBI, категория A1, A2 или A3): $\leq -2,60$ (ALBI-категория 1), $-2,60 - -1,39$ (ALBI-категория A2) и $\geq -1,39$ (ALBI-категория A3). Это классическая номограмма, где простое линейное совмещение значений показателей общего билирубина и альбумина сыворотки конкретного пациента дает соответствующее значение ALBI: A1, A2 или A3 (рис.). Авторы исследования, используя категории ALBI, получили значимое различие в общей выживаемости (ОВ) для группы больных (класс Child-Pugh A), получавших сорафениб при распространенном ГЦР, а также у больных с циррозом, в т.ч. после резекции печени. Категория ALBI позволяет стратифицировать больного ГЦР в 1 из 3 категорий риска не хуже, чем общепринятый класс Child-Pugh. В группе больных ГЦР ($n = 3\ 887$), где функция печени классифицирована как Child-Pugh A, выживаемость больных с категориями ALBI A1 и A2 достоверно различалась на 10 мес. При оценке группы больных (Child-Pugh A), находящихся на лечении сорафенибом, в рамках клинических исследований применение модели ALBI позволило выделить группу больных с хорошим прогнозом (ALBI категория A1) и относительно неблагоприятным прогнозом (ALBI категория A2), различавшихся в медиане ОВ на 6 месяцев.

Систематический обзор прогностических факторов при циррозе определил альбумин и билирубин плазмы как наиболее значимые параметры индивидуального прогноза в исследованиях [21]. Показана достоверная корреляция категории ALBI и скорости элиминации красителя индоцианина зеленого – объективного диагностического теста функциональной состоятельности печени [22].

Наиболее важными критериями отбора больных ГЦР для проведения химиотерапии являются: объективное состояние по шкале ECOG = 0-2; ожидаемая продолжительность жизни более 12 недель; контролируемые сопутствующие заболевания (состояния); цирроз печени Child-Pugh A/B (5–7 баллов). Клинически значимые отклонения в результатах анализов крови (общий билирубин >51 мкмоль/л; АСТ и/или АЛТ >5 лимитов верхней границы нормы (ВГН); МНО $>1,7$; тромбоциты $<40 \times 10^9/\text{л}$ (только для терапии сорафенибом!); нейтрофилы $<1,0 \times 10^9/\text{л}$; креатинин $>1,5$ лимитов ВГН; альбумин <28 г/л; электролитные нарушения > 2 степени) относятся к условным противопоказаниям к лекарственной терапии ГЦР из-за высокого риска развития осложнений лечения.

Альфа-фетопроtein (АФП) – опухолево-специфический маркер ГЦР, но его уровень может также повышаться при гепатитах, других болезнях печени и иных опухолях. При раннем (I стадия) ГЦР уровень АФП повышается лишь у 10–20% больных. Высокий уровень АФП – неблагоприятный прогностический фактор.

Согласно принятым в РФ принципам диагностики, злокачественный характер заболевания подтверждается



результатами патоморфологического (цитологического или гистологического) исследования. Биопсия опухоли в печени необходима при определении нетипичной для ГЦР васкуляризации узла, расхождениях в описании и трактовке контрастных КТ/МРТ динамических исследований, выявлении любого опухолевого образования в нецирротической печени. Биопсия локального образования в цирротической печени не нужна, если: (I) не плани-

руется какого-либо противоопухолевого лечения в связи с декомпенсированным циррозом и/или другой тяжелой патологией; (II) планируется резекция/трансплантация печени; (III) при циррозе мультифазная КТ и МРТ с контрастированием (2 независимых исследования) описывают признаки, специфичные для ГЦР (неравномерное контрастирование, затем «вымывание»).

Основной метод дифференциальной диагностики, оценки распространенности процесса, стадирования заболевания – компьютерная и/или магнитно-резонансная томография (с контрастным усилением). Диагноз печеночно-клеточного рака считается обоснованным без морфологической верификации, только если в цирротически измененной печени оба метода (динамическая контрастная КТ и МРТ) независимо выявляют типичную для ГЦР васкуляризацию в опухоли. МРТ с гепатотропным контрастом используется для дифференциальной диагностики опухолевых образований печени на фоне цирроза.

Оптимальный объем обследования также включает ЭГДС, рентгенографию органов грудной клетки, скintiграфию скелета (по показаниям) и КТ/МРТ зон клинического интереса (визуализация метастатических проявлений).

При сопутствующем хроническом вирусном гепатите необходимо определение антител к HBsAg и HCV. При HBsAg+ необходимо определение HBeAg, HBeAb, количественное определение ДНК HBV и анти-HDV. В случае HCV+ и HbsAg- целесообразна уточняющая диагностика – определение HbcoreAb: часто (до 50%) при HCV+/HbsAg- выявляются следы перенесенного/латентного вирусного гепатита В (HbcoreAb и/или HBeAb). Клиническое значение этого фактора пока до конца не ясно, но на фоне противоопухолевой терапии возможна реактивация вируса гепатита В в виде острого гепатита. При подозрении на острый вирусный гепатит необходим анализ на HbcoreAb IgG.

При выявлении вирусного гепатита, осложнений цирроза печени (асцит, варикозное расширение вен пищевода и/или желудка) необходима консультация гепатолога. При выявлении варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) 3-й степени до начала лечения ГЦР рекомендуется лигирование ВРВП с последующим динамическим контролем в специализированном учреждении. Цирротический асцит хорошо купируется правильно подобранной диуретической терапией.

Клинические рекомендации Российского общества клинических онкологов (RUSSCO) подробно описывают показания и противопоказания к назначению сорафениба при ГЦР [23].

Распространенность опухолевого процесса значительно влияет на прогноз выживаемости в группе системной терапии. Согласно результатам исследования SHARP [10], медиана выживаемости больных с местнораспространенным процессом (BCLC B, 14,5 мес.) была значительно выше, чем при наличии внепеченочных проявлений (BCLC C, 9,7 мес.). Аналогичные результаты получены в нашем исследовании эффективности системной терапии

ГЦР: медиана ОВ для ВСЛС В составила 14,8 мес. и для ВСЛС С – 10,4 мес. ($p = 0,014$) со значимым ($p = 0,004$) увеличением риска смерти на 58% при появлении внепеченочных метастазов [24]. Опухолевый тромбоз магистральных сосудов (чаще воротной вены и/или ее внутривенных ветвей) при компенсированном циррозе (Child-Pugh A) относится к факторам неблагоприятного прогноза (ОР – 1,44, $p = 0,033$), но не является противопоказанием к лекарственному лечению [24, 25].

Вирусная инфекция (HBV и HCV) и хроническое воспаление – основные факторы риска, ассоциированные с развитием ГЦР и формирующие благоприятное для опухоли микроокружение

К особым клиническим ситуациям следует отнести терапию прогрессирующего ГЦР после трансплантации печени. Прогрессирование заболевания развивается на фоне постоянной иммуносупрессивной терапии (такролимус, микофенолат, стероиды и др.). Противоопухолевое лечение в этом случае сопровождается более выраженной токсичностью (редукция стандартной дозы сорафениба у 60% пациентов): рекомендуется начинать сорафениб с 400 мг/день, при удовлетворительной переносимости возможна эскалация до 600–800 мг/день [26].

Дозовый режим. Стандартная доза сорафениба для лечения ГЦР составляет 800 мг/день в 2 приема по 400 мг. В повседневной практике начальная доза сорафениба определяется выраженностью цирроза и/или других сопутствующих заболеваний.

Фармакокинетическое исследование не выявило корреляции между степенью нарушений функции печени и почек и AUC сорафениба после однократного приема препарата [27]. Согласно его результатам стандартная доза препарата (400 мг 2 р/сут) рекомендуется при отсутствии значимых отклонений функций печени и почек (общий билирубин < 1,5 ВГН и/или АСТ < ВГН, клиренс креатинина > 40 мл/мин); начинать лечение с дозы 200 мг х 2 р/день можно при умеренных отклонениях в биохимическом анализе крови (билирубин 1,5–3 ВГН и любом уровне АСТ или клиренсе креатинина 20–40 мл/мин). Нарушение белково-синтетической функции печени со снижением концентрации альбумина плазмы менее 25 г/л (и любом уровне билирубина и АСТ) ограничивает суточную начальную дозу сорафениба 200 мг/сут; нарушение концентрационно-выделительной функции почек не критично. При удовлетворительной переносимости доза препарата может быть увеличена. Нужно учитывать, что концентрация препарата в плазме может существенно снижаться из-за индукции механизмов активного выброса активной молекулы в кишечной стенке или ускоренного метаболизма сорафениба [28]. Клинически это может проявляться как уменьшение выраженности побочных реакций терапии, и остается только догадываться о

возможном влиянии этого феномена на клиническую эффективность лечения.

В ретроспективном (4 903 случая) анализе влияния стартовой дозы сорафениба на выживаемость больных ГЦР при учете выраженности сопутствующей патологии и функции печени не выявлено различий в выживаемости для группы стандартной (800 мг, $n = 3094$) и редуцированной дозы ($n = 1809$) сорафениба [29]. В когорте со сниженной стартовой дозой отмечена достоверно меньшая вероятность отмены терапии из-за желудочно-кишечных осложнений, что не влияло на выживаемость.

Сопутствующий ГЦР цирроз класса С-Р В при лечении сорафенибом определяет повышенную вероятность развития гипербилирубинемии, энцефалопатии и асциты и не исключает дальнейшей декомпенсации печеночных функций. Вероятнее всего, это следствие независимого от лечения ГЦР прогрессирования цирроза печени [30].

В случаях субкомпенсированного цирроза (С-Р В), ослабленного состояния больного (ЕСОГ = 2) или наличия хронических сопутствующих заболеваний, требующих коррекции (например, артериальной гипертонии), лечение целесообразно начинать с половинной дозы препарата (400 мг/день), при удовлетворительной переносимости (без клинически значимой и ранней токсичности) доза может быть увеличена до стандартной величины.

Наш опыт лечения 246 больных ГЦР показал, что если фоновый цирроз печени выявлялся менее чем у половины больных, то в трех из четырех случаев опухоль развивалась на фоне сочетания различных факторов риска, проявлявшихся клинически значимыми сопутствующими заболеваниями (гепатиты, гипертония, сахарный диабет, осложнения цирроза), требовавшими активной сопутствующей терапии [25].

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ СОРАФЕНИБОМ; МОДИФИКАЦИЯ ДОЗОВОГО РЕЖИМА

Согласно результатам исследования SHARP [10], основными проявлениями токсичности сорафениба (достоверно более частыми, чем в группе плацебо) были: диарея (все степени – 39%, 3–4 степень – 8%), ладонно-подошвенный синдром (все степени – 21%, 3–4 степень – 8%), кожная сыпь (все степени – 16%, 3–4 степень – 1%), снижение аппетита (все степени – 14%, 3–4 степень – <1%), тошнота (все степени – 11%, 3–4 степень – <1%), потеря веса (все степени – 9%, 3–4 степень – 2%) и гипертония (все степени – 5%, 3–4 степень – 2%).

В наблюдательном исследовании GIDEON ($n = 3202$) побочные эффекты лечения зарегистрированы в 85,3% случаев, у 31,7% больных отмечена 3–4-я степень токсичности, при этом 31,4% пациентов прекращали лечение [31].

При развитии любого вида токсичности 3–4-й степени необходимы перерыв в приеме препарата на 1 неделю и активная симптоматическая терапия. При

уменьшении токсичности <2 степени прием сорафениба возобновляется в редуцированной дозе (400 мг/день) и на фоне симптоматической терапии. Возобновление токсических проявлений предполагает повторную временную отмену препарата; при признаках токсичности сорафениба в дозе 200 мг через день рекомендуется отмена терапии. Например, в Азиатско-Тихоокеанском исследовании (или «Восточной программе») снижение дозы препарата потребовалось у 30,9% больных и выполнялось по следующей схеме: 1-й уровень снижения – 200 мг 2 раза в день, 2-й уровень – 200 мг через день [11].

Клинически значимая токсичность, часто сочетающаяся несколько видов побочных эффектов разной степени выраженности, значительно ухудшает объективное состояние и качество жизни пациентов, особенно в случаях фоновой патологии – гипертонической болезни, сахарного диабета. Поскольку лечение мультикиназными ингибиторами проводится в амбулаторных условиях длительное время, существует вероятность утери значимой и достоверной информации о токсичности лечения, особенно при развитии декомпенсации цирроза печени или быстром прогрессировании ГЦР.

Токсичность сорафениба как суррогатного маркера его эффективности можно отнести к фармакодинамическим маркерам. Артериальная гипертония специфична для всего класса антиангиогенных препаратов. В ретроспективном исследовании Estfan и соавт. было показано, что повышение артериального давления во время терапии сорафенибом значительно ассоциировалось с увеличением ОБ независимо от его исходного уровня [32]. По данным проведенного нами анализа 246 случаев системной терапии ГЦР первой линии, развитие любой ранней (в первый месяц лечения) токсичности ($p < 0,001$; ОР – 0,45) и/или токсичности 3-й степени ($p < 0,001$; ОР – 0,44), как и последующая редукция дозы ($p < 0,001$; ОР – 0,58) мультикиназных ингибиторов, ассоциировалось с увеличением и выживаемости до прогрессирования, и ОБ ($p = 0,001$ для токсичности и $p = 0,027$ – редукции доз) [25]. Анализ выявил достоверную корреляцию токсичности мультикиназных ингибиторов и ОБ.

Кожная токсичность, включая ладонно-подошвенный синдром и сыпь, достаточно часто проявляется на терапии сорафенибом. В двух ретроспективных исследованиях была показана значимая ассоциация кожной токсичности и общей выживаемости [33, 34]. В исследовании Vincenzi и соавт. [35] при анализе 65 случаев лечения ГЦР сорафенибом выявили значимое влияние развития ранней (в 1 месяц) кожной токсичности: при раннем проявлении кожной токсичности любой степени достоверно выше была непосредственная эффективность и время до прогрессии, увеличение ОБ имело тенденцию к достоверности.

Осложнения лечения сорафенибом следует каждый раз рассматривать с точки зрения целесообразности продолжения терапии в индивидуально подобранном дозовом режиме и на фоне адекватной терапии осложнений лечения.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Частота объективных эффектов (критерии RECIST 1.1) сорафениба в исследовании SHARP была невысока (2%), стабилизация заболевания отмечена в 73% случаев [10]. Подгрупповой анализ показал, что сорафениб в сравнении с плацебо значимо увеличивал ОБ и частоту контроля роста опухоли независимо от факторов риска (гепатит В/С, алкоголь), объективного состояния пациентов, распространенности опухолевого процесса, стадии и предшествующего лечения.

В проведенном нами исследовании эффективности лекарственной терапии ГЦР ($n = 192$) при лечении сорафенибом в 1-й линии зарегистрировано 8,3% объективных эффектов (критерии RECIST 1.1) [25]. В одном случае терапии (BCLC C, тромбоз ветвей и ствола воротной вены) частичный эффект (критерии RECIST 1.1, зарегистрирован уже через 3 месяца от начала лечения) сорафениба при длительном лечении (23 мес.) больного ГЦР реализовался в полный патоморфологический эффект (выполнена ортотопическая трансплантация печени). При объективном эффекте медиана ОБ достоверно ($p < 0,001$) выше (ОР 2,65). Риск ранней прогрессии значительно возрастает с ухудшением исходного функционального статуса ECOG ($p = 0,001$; ОР 1,63) при внепеченочном распространении (N+, $p = 0,001$ и M+, $p = 0,015$). Раннее (<3 мес.) прогрессирование на первой линии системной терапии достоверно ассоциируется с ухудшением ОБ ($p < 0,001$; ОР 0,32), медиана ОБ в этой группе составила 5 мес., тогда как при контроле роста опухоли ≥ 3 мес. медиана ОБ была втрое больше (15 мес.) [25]. Очевидно, это случаи биологически агрессивного, как правило, распространенного (BCLC C: 63 из 79) опухолевого процесса. Ранняя прогрессия может служить биологическим маркером плохой выживаемости больных ГЦР. Проведенный нами многофакторный анализ всех параметров эффективности первой линии системной терапии не выявил каких-либо значимых факторов прогноза ОБ, что подчеркивает необоснованность отказа от сорафениба (при условии переносимости и сохранной печеночной функции) при ссылке на какие-либо клинические параметры и характеристики болезни.

Интересно, что факт курения в анамнезе показал тенденцию к достоверности ($p = 0,094$; ОР 1,33); дальше кривые выживаемости расходятся, и уже к двум годам более чем двукратное различие в пользу некурявших выглядит значимым.

Многoletний поиск предикторов эффекта сорафениба оказался малопродуктивным. Анализ 10 потенциальных биомаркеров эффективности сорафениба у 491 пациента из исследования SHARP хотя и показал прогностическое значение уровня ангиопоэтина-2 и VEGF для выживаемости, но не выявил предикативной значимости эффекта лечения ни для одного из исследованных биохимических параметров [36].

Недавно опубликованное исследование выявило выраженную амплификацию фактора роста фибробластов 3-го и 4-го типа FGF3/FGF4 в нескольких случаях выраженной эффективности сорафениба [37]. Эта

особенность при ГЦР выявляется достаточно редко (0–7%), ее возможное влияние на эффективность сорафениба пока более никем не изучалось.

Длительность противоопухолевого лечения определяется его эффективностью и переносимостью. Терапия сорафенибом проводится непрерывно, по меньшей мере до объективного прогрессирования. Но в отсутствие второй линии лечения ГЦР после прогрессирования на сорафенибе несколько, в основном ретроспективных, анализов показали возможность и целесообразность продолжения терапии сорафенибом, после чего может рассматриваться вопрос о второй линии лечения, как правило, в рамках клинических исследований.

При ухудшении белково-синтетической и детоксикационной функций печени вследствие декомпенсации цирроза с увеличением класса Child-Pugh до В/С противоопухолевая терапия может быть приостановлена. При неконтролируемой печеночной недостаточности, устойчивом ухудшении детоксикационной и белково-синтетической функций печени (Child-Pugh +2 балла от исходного уровня, или категория ALBI A3), развитии осложнений цирроза (кровотечение из ВРВП и желудка, гипоальбуминемия, печеночная энцефалопатия, рефрактерный асцит, асцит-перитонит, гепаторенальный синдром) на фоне перерыва в противоопухолевом лечении существенно ухудшается жизненный прогноз. При этом дальнейшее противоопухолевое лечение, как правило, нецелесообразно.

Только системная терапия, как правило, проводится при невозможности локального лечения: при более распространенном опухолевом процессе с вовлечением магистральных печеночных вен и ветвей воротной вены, внепеченочными проявлениями; при нарушении функций печени, ограничивающем возможность выполнения эффективной и безопасной химиоэмболизации. Там, где на протяжении болезни проводится системная терапия как один из этапов лечения, – это исходно более благоприятные случаи (менее агрессивные биологически), преимущественно локальной прогрессии. Локальное лечение должно быть обязательным этапом при ГЦР без внепеченочных проявлений, когда это возможно. Эффективность системной терапии при изолированном внутripеченочном поражении недостаточна, чтобы компенсировать отсутствие локальных методов.

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ НА СОРАФЕНИБЕ: ЧТО ДАЛЬШЕ?

Последние 10 лет сорафениб остается стандартом и референсным режимом в клинических исследованиях 1-й линии лечения ГЦР: к осени 2017 г. не выявлено препарата или комбинации препаратов, превосходящих сорафениб по эффективности. К сожалению, его эффективность далека от результативности использования направленных ингибиторов тирозинкиназ в лечении рака легкого, гастроинтестинальных стромальных опухолей, меланомы, ряда гематологических заболеваний, где присутствует доминирующая активирующая мутация.

Описанный ранее *in vivo*-эффект быстрой ревазуляризации после отмены ингибиторов ангиогенеза мог вызывать увеличение концентрации проангиогенных факторов [38], поэтому прекращение приема сорафениба после прогрессирования ГЦР могло способствовать ускорению прогрессии. Небольшой ретроспективный анализ показал, что продолжение терапии сорафенибом (в сравнении с другими видами лечения, включая симптоматическое) несколько замедляет дальнейшее прогрессирование болезни, но не увеличивает выживаемости [39].

Дополнительная терапия, возможная при мультидисциплинарном подходе, вероятно, может повлиять на общую выживаемость при различных стадиях процесса. Случаи внутripеченочной прогрессии (рост ранее известных узлов и/или появление новых очагов) на фоне терапии сорафенибом прогностически более благоприятны, чем появление новых внепеченочных метастазов [40]. Поэтому дополнительное локальное лечение может быть полезным и для контроля внутripеченочной прогрессии, и в случаях метастазирующего ГЦР [41].

Существующие рекомендации поддерживают проведение только одной линии лечения с использованием мультикиназного ингибитора – сорафениба. Лишь недавно (2016) получены данные о целесообразности проведения второй линии лечения новым мультикиназным ингибитором – регорафенибом [42].

Регорафениб – новый пероральный мультикиназный ингибитор рецепторов VEGF 1–3 типа, c-KIT, тирозинкиназ иммуноглобулин-подобного и EGF-подобного домена 2 типа, рецептора PDGF2, рецептора фактора роста фибробластов 1, RET, RAF-1, BRAF и p38 MAP-киназы [43]. При его структурной схожести с сорафенибом добавление атома флюорина в центральном фенольном кольце могло значимо увеличить эффективность молекулы. Многоцентровое исследование II фазы при прогрессирующем на сорафенибе ГЦР дало обнадеживающие результаты [44]. Побочные эффекты регорафениба подобны сорафенибу. Исследование регорафениба III фазы (RESORCE) у прогрессирующих на терапии сорафенибом больных ГЦР дало впечатляющие результаты: препарат достоверно увеличивал продолжительность жизни больных рефрактерным ГЦР [42].

Впервые в плацебо-контролируемом исследовании 3-й фазы (573 пациента, рандомизация 2:1) во второй линии лечения рефрактерного ГЦР было получено увеличение ОВ (ОР 0,63; $p < 0,0001$) до 10,6 мес. в группе регорафениба vs. 7,8 мес. для плацебо. На терапии регорафенибом зарегистрированы (критерии mRECIST) 40 (11%) объективных эффектов (включая 2 полных эффекта), частота контроля роста опухоли составила 65% (vs 36% в группе плацебо). Подгрупповой анализ подтвердил преимущество препарата для всех клинически значимых параметров [42].

У всех получавших регорафениб (160 мг/день в течение 21 дня, 7 дней перерыв) больных и у 93% пациентов из группы плацебо регистрировались побочные эффекты: гипертония, ладонно-подошвенный синдром, слабость и др. [42]. Клинически значимая токсичность

(3–4-й степени) лечения регорафенибом включала артериальную гипертонию (57 больных – 15%), ладонно-подошвенный синдром (47 больных – 13%), слабость (34 больных – 9%) и диарею (12 больных – 3%). Ассоциированные с лечением побочные эффекты у 202 (54%) пациентов определяли перерывы в лечении или снижение дозы регорафениба и в 39 (10%) случаях служили основанием для прекращения терапии.

Дополнительный анализ показал наличие значимой корреляции выраженности ладонно-подошвенного синдрома и ОВ при лечении регорафенибом: для группы с ладонно-подошвенным синдромом медиана ОВ составила 14,1 мес., тогда как в отсутствие этой токсичности медиана выживаемости была 6,6 мес. (OR = 0,52) [45].

Согласно общепринятым рекомендациям (NCCN, EASL-EORTC, AASLD, RUSSCO и др.), лекарственная системная терапия является методом выбора при печеночно-клеточном раке, не подлежащем локальным вариантам лечения

Как можно объяснить клинически значимую дополнительную эффективность регорафениба при прогрессировании на сорафенибе? Помимо ингибируемых сорафенибом мишеней – внутриклеточных киназ, регорафениб (*in vitro*) дополнительно блокирует киназы стромы опухоли, включая ангиогенез (VEGFR-1-3, TIE-2, FGFR1, и PDGFR-β), а также онкогенные тирозинкиназные рецепторы KIT и RET, одновременно с внутриклеточными киназами сигнальных путей c-RAF/RAF-1 и BRAF, включая мутацию V600E. Более выраженное антиангиогенное воздействие регорафениба, возможно, объясняется комбинированной блокадой основного проангиогенного каскада VEGFR-2 и TIE-2, а не только блокадой рецептора VEGF.

Приобретенная резистентность к сорафенибу характеризуется специфическими изменениями в опухоли, о чем свидетельствует очевидное увеличение числа клеток-предшественников (Tumor-Initiating Cells), активация сигнальных каскадов, специфичных для роста и выживания клетки (IGF, FGF, Мус и PI3K), неактивных в чувствительных к сорафенибу опухолях, возможность преодоления резистентности блокированием этих сигнальных каскадов [46].

В апреле 2016 г. регорафениб зарегистрирован FDA в качестве 2-й линии лечения сорафениб-резистентного ГЦР, в настоящее время он внесен в клинические рекомендации многих стран.

СИСТЕМНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

В отсутствие убедительных доказательств увеличения выживаемости как результата цитотоксической терапии возможности использования классической химиотерапии ограничены случаями ГЦР без цирроза печени и при неэффективности или недоступности сорафениба

[47, 48]. Непосредственные результаты исследований II фазы, как правило, не находят подтверждения в рандомизированных исследованиях III фазы: полихимиотерапия не улучшает выживаемости больных ГЦР [47]. Но в ряде случаев (без цирроза, сохранная белково-синтетическая функция печени) она позволяет получить объективный эффект и даже перевести в операбельное состояние [48]. Клинически значимая токсичность системной химиотерапии существенно ухудшает качество жизни пациентов, особенно при сопутствующем циррозе. Химиотерапия ГЦР у больных без цирроза пока остается предметом клинических исследований [49].

ИММУНОТЕРАПИЯ

Последние исследования и достижения в иммуноонкологии, например в лечении меланомы, немелкоклеточного рака легкого, принципиально изменили направление исследований и в области терапии ГЦР. Выраженность иммунного ответа зависит от баланса между стимулирующими и блокирующими сигналами, известными как контрольные точки иммунитета. Именно они, особенно в условиях хронического воспаления, часто активируются под воздействием опухоли и способствуют ускользанию опухоли от эффективного контроля иммунной системой. Рецепторы к антигену цитотоксичности Т-лимфоцитов (CTLA-4) и программируемой клеточной смерти (PD-1) – две наиболее изученные контрольные точки иммунитета. Тримерлиумаб, блокатор CTLA-4, изучался в небольшом исследовании ранней фазы при ГЦР: частичный эффект зарегистрирован в 17,6% случаев при контроле роста опухоли у 76,4% больных. Время до прогрессирования – 6,48 мес. [50]. Интересно отметить, что зарегистрировано значимое снижение титра вируса гепатита С.

Первые результаты использования ниволумаба (анти-PD-1) при ГЦР подтвердили возможность получения противоопухолевого эффекта при распространенном процессе. В небольшом исследовании с участием 39 больных ГЦР (73% ранее получали сорафениб) зарегистрировано 2 полных и 7 частичных эффектов; 6 месяцев пережили 72% больных [51]. Опасения о возможности развития фульминантных гепатитов не подтвердились. И в продолжение этого исследования (CheckMate 040) во 2-й фазе уже было включено 262 пациента с ГЦР с распространенным процессом, режим терапии включал ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели [52]. Побочные реакции 3–4-й степени (в основном лабораторные отклонения) регистрировались у 20% пациентов, но никто из больных не выбыл из исследования по причине токсичности. Непосредственные эффекты зарегистрированы у 16,2% больных в I фазе и 18,6% – во II фазе исследования. Медиана длительности эффекта составила 17,1 месяца в I фазе и еще не достигнута во II фазе. Отмечается, что 71% больных были живы на момент достижения 9 месяцев с начала лечения. Частота объективных эффектов в группах, получавших и не получавших сорафениб, была одинакова, эффективность не зависела от уровня экспрессии PD-L1 в опухоли.

ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Только при выявлении ХГВ необходима противовирусная терапия. Иммуносупрессия, вызванная химиотерапией, может спровоцировать ускорение прогрессирования ХГВ, вплоть до развития fulминантного гепатита [53]. Сопутствующий ХГВ не влияет на хирургическое и/или лекарственное лечение больных ГЦР. По современным представлениям, всем больным ГЦР, независимо от формы HBV-инфекции (кроме латентной), показана профилактическая противовирусная терапия аналогами нуклеоз(-)идов на фоне системной терапии.

Продолжительность профилактического противовирусного лечения определяется характером лечения. Американская ассоциация по изучению болезней печени (AASLD-2015) [53] пациентам-носителям HBsAg, которым планируется проведение химиотерапии, рекомендует проводить профилактическую противовирусную терапию и начинать ее одновременно с началом химиотерапии; при низкой вирусной нагрузке (HBV DNA < 2000 МЕ/мл) проводить пациентам противовирусное лечение в течение 6 мес. после завершения химиотерапии; при исходно высокой вирусной нагрузке (HBV DNA > 2000 МЕ/мл) продолжать лечение до тех пор, пока не достигнут таких же результатов лечения, как иммунокомпетентные пациенты; при длительном лечении (>12 мес.) лучше назначать адефовир, тенофовир или энтекавир (предпочтительно); избегать ИФН-α (супрессия кроветворения).

По данным ретроспективного анализа влияния противовирусной терапии ХГВ аналогами нуклеозидов у больных ГЦР, получавших сорафениб, в группе противовирусного лечения было отмечено достоверное увеличение общей выживаемости [54]. При этом показатель времени до прогрессирования достоверно не отличался.

С момента публикации результатов плацебо-контролируемого исследования эффективности сорафениба SHARP и до настоящего времени сорафениб остается единственным вариантом лекарственного лечения местнораспространенного и метастатического ГЦР, увеличивающим общую выживаемость

Сопутствующий ХГС не влияет на возможности проведения системной противоопухолевой терапии: нет убедительных данных, свидетельствующих об активации HCV-инфекции или ХГС на фоне иммуносупрессии. Однако химиотерапия у пациентов с ХГС чаще осложняется гепатотоксичностью и лекарственным гепатитом.

Больные ГЦР не нуждаются в специфической терапии ХГС. В качестве неспецифической терапии для профилактики лекарственного поражения печени возможно назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (10–15 мг/кг/сут), S-адметионина (800 мг/сут). Использование прямых противовирусных агентов

с целью эрадикации ХГС для больных ГЦР как компонента возможного противоопухолевого лечения остается предметом исследований [55].

ЦИРРОЗ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Риск кровотечения из варикозно расширенных вен для больного циррозом в течение года колеблется от 5 до 15% и в большей степени определяется степенью нарушения функции печени [56, 57]. Пищеводно-желудочное кровотечение, часто осложняющее естественное течение цирроза печени, является следствием портальной гипертензии, варикозного расширения желудочно-пищеводных вен, тромбоцитопении и коагулопатии.

Для предупреждения кровотечения до начала лечения всем пациентам с незначительным или выраженным (2–3-я степень) варикозным расширением желудочно-пищеводных вен необходима первичная профилактика [58]. Для этого используются неселективные β-адреноблокаторы (пропранолол, тимолол, надолол), которые позволяют существенно снизить риск первого эпизода кровотечения. Препараты назначают в дозе, снижающей исходную частоту сердечных сокращений на 25%, либо, при исходно низком пульсе, до 55 уд/мин. Некоторое преимущество имеет карведилол – неселективный β-адреноблокатор с α1-адренергической активностью: в клинических исследованиях препарат эффективнее пропранолола уменьшал градиент портального давления. В любом случае распространенного ГЦР перед началом системной терапии необходимо оценить вероятность кровотечения из пищевода и желудка: при выявлении эрозивно-язвенного процесса на фоне значительного расширения вен (2–3-я степень) системная противоопухолевая терапия не проводится до подтвержденной эпителизации дефектов слизистой и лигирования варикозно расширенных вен 3-й степени.

Лигирование варикозно расширенных вен проводится по строгим показаниям при неэффективности медикаментозного лечения, угрозе кровотечения или для вторичной профилактики рецидивного кровотечения. Но и эти мероприятия не исключают вероятность развития желудочно-кишечного кровотечения на фоне системной противоопухолевой терапии.

Тромбоцитопения (<150 000/мкл) – типичное осложнение цирроза печени, умеренная тромбопения (50 000–75 000/мкл) встречается у 13% больных. К основным причинам уменьшения числа тромбоцитов относят избыточную активность ретикулоэндотелиальной системы (секвестрация в селезенке), абсолютное снижение уровня тромбопоэтина, подавление костномозгового кроветворения как осложнение хронической вирусной инфекции (чаще HCV) и/или противовирусную терапию интерферонами. Если при уровне тромбоцитов <100 тыс/мкл химиотерапия цитостатиками противопоказана, то терапия сорафенибом не увеличивает вероятности геморрагических осложнений и при числе тромбоцитов не менее 60 000/мкл [59].



Стиварга®
(регорафениб) таблетки



ДЕЙСТВОВАТЬ ВОВРЕМЯ...

СТИВАРГА® достоверно увеличивает общую выживаемость у пациентов с мКРР и общим состоянием по ECOG 0-1 после прогрессирования на фоне стандартной терапии, независимо от статуса KRAS¹

СТИВАРГА® / STIVARGA®. Международное непатентованное наименование: Регорафениб/Regorafenib. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40,00 мг регорафениба. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** — метастатический колоректальный рак у пациентов, которым уже проводилась или не показана химиотерапия фторпиримидиновыми препаратами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального факторпримидиновыми препаратами, терапия, направленная против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR); — неоперабельные или метастатические гастроинтестинальные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом или сунитинибом или при непереносимости данного вида лечения. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** — повышенная чувствительность к регорафенибу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; — детский возраст до 18 лет; — беременность и период грудного вскармливания; — тяжелая степень почечной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью); — тяжелая степень почечной недостаточности (опыт клинического применения отсутствует). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: — при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести; — при наличии факторов риска кровотечения, а также при совместном применении с антикоагулянтами и другими препаратами, повышающими риск кровотечений; — при ишемической болезни сердца. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются: Очень часто: тромбоцитопения,

анемия, кровотечения*, повышение артериального давления, дисфония, ладонно-подошвенная эритродизестезия, кожная сыпь, алоpecia, диарея, стоматит, рвота, тошнота, гипербилирубинемия, головная боль, снижение аппетита и потребления пищи, снижение массы тела, инфекции, астения/общая слабость, боль различной локализации, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек. Часто: лейкопения, сухость кожи, эксфолиативный дерматит, нарушение вкуса, сухость слизистой оболочки гортани, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастрит, повышение активности трансаминаз, тремор, мышечно-скелетная ригидность, протениурия, гипотиреоз, гипокальциемия, гипофосфатемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомagnesемия, гиперурикемия, увеличение активности амиллазы, липазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (МНО). Регистрационный номер: ЛП-003405. Актуальная версия инструкции от 13.10.2016 г. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

* Сообщалось о летальном исходе в результате неблагоприятной реакции.
1. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. for the CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013; 381: 303–312.

Для специалистов здравоохранения.

L.RU.MKT.SM.03.2016.0274

СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При декомпенсированном циррозе, там, где противопоказана трансплантация печени, любые вмешательства, вероятнее всего, приведут к прогрессирующей декомпенсации функций печени. В подобных случаях возможна только симптоматическая терапия: обезболивание, контроль асцита, периферических отеков и лечение нарастающей энцефалопатии.

Противоболевая терапия, включающая наркотические анальгетики и иногда бензодиазепины, может провоцировать ухудшение течения энцефалопатии. Бессонница, частое следствие депрессивного состояния и психастении, также может быть проявлением энцефалопатии. Необходимо предупреждать развитие запоров (например, на фоне наркотиков), оптимальным препаратом в большинстве случаев может быть лактулоза (доза препарата, достаточная для достижения 2–3 актов дефекации в сутки).

Регорафениб – единственный препарат для 2-й линии терапии, увеличивающий ОВ больных с ГЦР, прогрессирующим на лечении сорафенибом

Аспирин и аспириноподобные препараты, как правило, противопоказаны пациентам с признаками задержки жидкости (блокирование простагландинов существенно усиливает задержку воды и соли). Также не следует забывать о вероятном нарушении процесса агрегации тромбоцитов.

Задержка жидкости лучше всего контролируется при применении препаратов спиронолактона (50–400 мг в день) или амилорида (10–20 мг в день) при болезненной гинекомастии в сочетании с фуросемидом (40–160 мг в день). Избыточный диурез приводит к быстрому снижению веса, что может сопровождаться ухудшением почечной функции и нарушениями водно-электролитного баланса.

После парацентеза с удалением большого (5–7 л) объема асцитической жидкости даже на фоне внутривенных инфузий раствора альбумина может развиваться почечная недостаточность, усугубиться энцефалопатия. У терминальных больных иногда развивается гипогликемия с исходом в печеночную кому: здесь иногда помогают своевременные инфузии раствора глюкозы.

Гипоальбуминемия часто становится клинически значимой уже при уровне сывороточного альбумина ниже 28 г/л. Своевременная трансфузия адекватного объема раствора альбумина (10–20%) до достижения приемлемого показателя – 35 г/л позволяет улучшить качество жизни больных, снизить вероятность развития других осложнений цирроза (асцит-перитонит).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственное лечение ГЦР остается сложной клинической задачей. Заболевание характеризуется распространенным опухолевым процессом, нарушением функции печени на фоне сопутствующей патологии (цирроза, вирусных гепатитов и проявлений метаболического синдрома). Единственным препаратом, реально увеличивающим продолжительность жизни таких больных, остается сорафениб. Возможной дополнительной опцией первой линии терапии ГЦР будет ленватиниб, результаты 3-й фазы сравнительного исследования ленватиниба и сорафениба показали сравнимые по ОВ результаты. 22 сентября 2017 г. препарат зарегистрирован FDA в качестве 1-й линии лечения распространенного ГЦР.

Регорафениб – единственный препарат для 2-й линии терапии, увеличивающий ОВ больных с ГЦР, прогрессирующим на лечении сорафенибом. Следует отметить, что по результатам дополнительного анализа медиана ОВ больных от начала системной терапии в группе регорафениба составила 26 месяцев, что достоверно выше, чем в группе 2-й линии плацебо-терапии (19,2 мес.) [45].

Сложной проблемой остается лечение больных с ГЦР, не переносящих сорафениб по причине выраженной токсичности; для них также закрыта возможность лечения регорафенибом. Большие надежды возлагаются на иммунотерапию препаратами – ингибиторами контрольных точек (анти-PD, анти-PD-L1) иммунного надзора. Впервые в истории клинических исследований лекарственной терапии печеночно-клеточного рака 26 сентября 2017 г. FDA зарегистрировала ниволумаб в качестве 2-й линии терапии ГЦР, прогрессирующего (или непереносимости) на сорафенибе.

В скором будущем возможности лекарственного лечения ГЦР будут быстро расширяться. Тем актуальнее вопрос правильного и своевременного выбора наиболее эффективного лечения. Несомненно, ответы на эти вопросы дадут клинические исследования.



ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R et al. Cancer statistics, 2014. *CA. Cancer J. Clin.*, 2014, 64(1): 9–29.
2. Ferlay J et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*, 2015, 136(5): E359–E386.
3. Bray F et al. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int. J. Cancer*, 2013, 132(5): 1133–1145.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. *Известия Тинро*, 2014, 226: 1–226.
5. Каприн А.Д., Старинский В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. 2015.
6. Бредер В.В. Факторы риска развития гепатоцеллюлярного рака в онкологической практике. Опыт Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина
7. Бредер В.В. Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации как социальная и медицинская проблема. *Медицинский совет*, 2016, 10: 10–16.
8. Kan Z et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in hepatocellular carcinoma. *Genome Res*, 2013, 23(23): 1422–1433.

9. Carlomagno F et al. BAY 43-9006 inhibition of oncogenic RET mutants. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2006, 98(5): 326–334.
10. Llovet JIM et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359(4): 378–390.
11. 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): 25–34.
12. Johnson PJ 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(28): 3517–3524.
13. Abou-Alfa G. Phase III randomized study of sorafenib plus doxorubicin versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CALGB 80802 (Alliance). *J Clin Oncol*, 2016, 34(suppl 4S): 192.
14. Zhu AX 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(6): 559–566.
15. Qin S et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J. Clin. Oncol.*, 2013, 31(28): 3501–3508.
16. Cainap C et al. Linafinib Versus Sorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J. Clin. Oncol.*, 2015, 33(2): 172–179.
17. Cheng A et al. Phase III trial of sunitinib (Su) versus sorafenib (So) in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29(15_suppl): 4000.
18. Cheng A-L et al. Phase III trial of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J. Clin. Oncol.*, 2017, 35(15_suppl).
19. Бисовская Ю.В. et al. Сорафениб в лечении распространенного гепатоцеллюлярного рака: анализ российской и австрийской когорт больных. *Клиническая фармакология и терапия*, 2014, 23(2): 42–47.
20. Johnson PJ et al. An assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: A new evidence-based approach -- The albi grade. *J. Clin. Oncol.*, 2015, 33(6): 550–558.
21. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J. Hepatol.*, 2006, 44(1): 217–231.
22. Toyoda H et al. Long-term impact of liver function on curative therapy for hepatocellular carcinoma: application of the ALBI grade. *Br. J. Cancer*, 2016, 114(7): 744–750.
23. Бредер В.В. Практические рекомендации по лечению первичного рака печени. *Злокачественные опухоли*, 2016, 4: 292–299.
24. Бредер В.В. Стратегия и тактика консервативного лечения гепатоцеллюлярного рака: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2017. 309 p.
25. Bruix J et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Subanalyses of a phase III trial. *J. Hepatol. Elsevier*, 2017, 57(4): 821–829.
26. Rahimi RS, Trotter JF. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and treatment options for recurrence. *Ann. Gastroenterol.*, 2015, 28(3): 323–330.
27. Miller AA et al. Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27(11): 1800–1805.
28. Arrondeau J et al. Sorafenib exposure decreases over time in patients with hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs*, 2012, 30: 2046–2049.
29. Reiss KA et al. Starting Dose of Sorafenib for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective, Multi-Institutional Study. *J. Clin. Oncol.*, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.8245>.
30. Federico A et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A or B cirrhosis. *Oncol. Lett.*, 2015, 9(4): 1628–1632.
31. Lencioni R et al. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib): Second interim analysis. *Int. J. Clin. Pract.*, 2014, 68(5): 609–617.
32. Estfan B, Byrne MKR. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma Hypertension as a Potential Surrogate Marker for Efficacy. *Am. J. Clin. Oncol.*, 2013, 36(4): 319–324.
33. Otsuka T et al. Skin toxicities and survival in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Hepatol. Res.*, 2012, 1: 1–8.
34. Lee S et al. Clinical outcomes and prognostic factors of patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib as first-line therapy: a Korean multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(7): 1463–1469.
35. Vincenzi B et al. Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncologist*, 2010, 15(1): 85–92.
36. Llovet JM et al. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin. Cancer Res*, 2012, 18(8): 2290–2300.
37. Arao T et al. FGF3/FGF4 amplification and multiple lung metastases in responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1407–1415.
38. Mancuso MR et al. Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *J. Clin. Invest., American Society for Clinical Investigation*, 2006, 116(10): 2610–2621.
39. Miyahara K et al. Efficacy of sorafenib beyond first progression in patients with metastatic hepatocellular carcinoma. *Hepatol. Res.*, 2014, 44(3): 296–301.
40. Reig M. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: The Issue of Treatment Stage Migration and Registration of Progression Using the BCLC Refined RECIST. *Semin Liver Dis*, 2014, 34(4): 445–455.
41. Schmidt L et al. Addition of Local Hepatic Therapy to Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (Stage BCLC C). *Digestion*, 2014, 90(4): 219–228.
42. 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.
43. Strumberg D, Schultheis B. Regorafenib for cancer. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2012, 21(6): 879–889.
44. Bruix J et al. Regorafenib as second-line therapy for intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: Multicentre, open-label, phase II safety study. *Eur. J. Cancer.*, 2013, 49(16): 3412–3419.
45. Merle P. Updated overall survival analysis and further exploratory analyses from the international, phase 3, randomized, placebo-controlled RESORCE trial of regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment. International Liver Cancer Association 11th Annual Conference, Sept 15–17, 2017 Seoul, Abstract O-031.
46. Tovar V et al. Tumour initiating cells and IGF/FGF signalling contribute to sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma. *Gut*, 2017, 66(3): 530–540.
47. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver*, 2012, 56(4): 908–943.
48. Taieb J, Barbare JC, Rougier P. Medical treatments for hepatocellular carcinoma (HCC): What's next? *Ann. Oncol.*, 2006, 17(Suppl. 10): 308–314.
49. Edeline J et al. Systemic chemotherapy for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A retrospective study. *World J. Gastroenterol.*, 2009, 15(6): 713–716.
50. Sangro B et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J. Hepatol. Elsevier*, 2017, 59(1): 81–88.
51. El-Khoueiry AB et al. Phase I/II safety and antitumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CA209-040. *J. Clin. Oncol.*, 2015, 33(18_suppl): LBA101.
52. El-Khoueiry AB et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet. Elsevier*, 2017, 389(10088): 2492–2502.
53. Terrault NA et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2015.
54. Xu L. et al. Antiviral therapy in the improvement of survival of patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, 30(6): 1032–1039.
55. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver*, 2016(xxx).
56. Bornman PC, Krige JE, Terblanche J. Management of oesophageal varices. *Lancet (London, England). Elsevier*, 1994, 343(8905): 1079–1084.
57. Garcia-Tsao G et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*, 2007, 46(3): 922–938.
58. Garcia-Tsao G et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*, 2017, 65(1): 310–335.
59. 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.