

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений:	3
Печеночноклеточный рак (С22.1).	5
1. Краткая информация	5
1.1 Определение	5
1.2 Этиология	5
1.3 Эпидемиология	5
1.4 Кодирование по МКБ 10	5
1.5 Классификация.....	6
1.6 Стадирование	6
2. Диагностика	8
2.1 Жалобы и анамнез	8
2.2 Физикальное обследование.....	9
2.3 Лабораторная диагностика	9
2.3 Инструментальная диагностика	10
3. Лечение	12
3.1 Хирургическое лечение	12
4. Реабилитация	18
5. Профилактика и диспансерное наблюдение	18
Критерии оценки качества медицинской помощи	20
Список литературы	22
Приложение А1. Состав Рабочей группы	27
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	29
Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:	29
Приложение Б. Алгоритм ведения пациента	32
Приложение В. Информация для пациента	34

Ключевые слова:

- Гепатоцеллюлярный рак
- Первичный рак печени
- Гепатоцеллюлярная карцинома
- Фиброламеллярная карцинома
- Цирроз печени
- Трансплантация печени
- ТАХЭ
- РЧА
- Системная химиотерапия
- Сорафениб

Список сокращений:

- ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
ХК – холангиокарцинома
ФЛК – фиброламеллярная карцинома
BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer (Барселонская система стадирования ГЦР)
АФП – альфафетопротеин
HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В
HCV – вирус гепатита С
HBeAg – внутренний антиген вируса гепатита В
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
HBV – вирус гепатита В
HBcAb – ядерный антиген вируса гепатита В
IgG – иммуноглобулин класса G
УЗИ – ультразвуковое исследование
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
МР-контрастный препарат – магнитно-резонансный контрастный препарат
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
CP - Child-Pugh (Чайлд-Пью)
РЧА – радиочастотная абляция
ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация
ESOG – Eastern cooperative oncology group (восточная объединенная группа онкологов)
RECIST 1.1 – response evaluation criteria in solid tumors version 1.1 (критерии оценки ответа для солидных опухолей версия 1.1)
mRECIST – modified response evaluation criteria in solid tumors (модифицированные критерии оценки ответа для солидных опухолей)
ОВ – общая выживаемость
ОС – объективный статус
EASL – Европейская ассоциация по изучению печени
EORTC – Европейская организация по исследованию и лечению рака

Термины и определения:

Bridge-терапия (терапия «ожидания») или **down-staging** («понижение стадии») – неоадьювантное или иное противоопухолевое лечение (абляция, трансартериальная эмболизация, резекция печени, химиотерапия) у пациентов, ожидающих трансплантации печени. Применяется с целью увеличения вероятности выполнения трансплантации печени, способствует селекции и исключению агрессивных случаев ГЦР.

Печеночноклеточный рак (С22.1).

1. Краткая информация

1.1 Определение

Печеночно–клеточный рак (гепатоцеллюлярная карцинома – ГЦК, или гепатоцеллюлярный рак – ГЦР) – наиболее частая злокачественная опухоль, исходящая из гепатоцита. Реже встречаются холангиокарциномы (ХК, или холангиоцеллюлярный рак, ХЦР) - злокачественная опухоль, исходящая из эпителия внутрипеченочных желчных протоков, смешанные гепатохолангиокарциномы, а также фиброламеллярная карцинома (ФЛК), которая формально классифицируется как вариант ГЦК.

1.2 Этиология

ГЦР развивается, как правило, на фоне хронического воспаления любой этиологии (вирусные гепатиты В и С, алкогольный и первичный билиарный и криптогенный цирроз), неалкогольного стеатогепатита, аутоиммунного гепатита, вследствие экзогенных токсических повреждений печени (афлотоксины, винилхлорид), в том числе стероидными гормонами, а также при наследственных заболеваниях (дефицит альфа 1-антитрипсина, тирозинемия и гемохроматоз) и нарушениях иммунной системы, повреждающих печень с исходом в хронический гепатит и цирроз). Менее 10% ГЦР развивается на фоне здоровой ткани печени [1-3].

1.3 Эпидемиология

ГЦР в РФ является достаточно редкой злокачественной опухолью. В 2014 году в России зарегистрировано 7252 новых случаев ГЦР и рака внутрипеченочных желчных протоков, одновременно умерло по этой причине 9268 больных [4].

1.4 Кодирование по МКБ 10

С22 Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков

С22.0 Печеночноклеточный рак. Гепатоцеллюлярный рак. Гепатома.

С22.1 Рак внутрипеченочного желчного протока. Холангиокарцинома.

С22.2 Гепатобластома

С22.3 Ангиосаркома печени

С22.4 Другие саркомы печени

С22.7 Другие уточненные раки печени

С22.9 Злокачественное образование печени неуточненное

1.5 Классификация

1.5.1 Международная гистологическая классификация (2010)

1. Эпителиальные доброкачественные опухоли:
 - печеночноклеточная аденома;
 - аденома внутрипеченочных желчных протоков;
 - цистаденома внутрипеченочных желчных протоков.
2. Эпителиальные злокачественные опухоли:
 - гепатоцеллюлярный рак;
 - холангиокарцинома;
 - цистаденокарцинома желчных протоков;
 - смешанный гепатохолангиоцеллюлярный рак;
 - гепатобластома;
 - недифференцированный рак.
3. Неэпителиальные опухоли:
 - гемангиома;
 - инфантильная гемангиоэндотелиома;
 - гемангиосаркома;
 - эмбриональная саркома, др.;
4. Различные другие типы опухолей:
 - тератома;
 - карциносаркома, др.
5. Неклассифицируемые опухоли;
6. Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей;
7. Метастатические опухоли.

1.6 Стадирование

1.6.1 Стадирование по системе TNM7 (2010)

Применима только для первичного гепатоцеллюлярного рака и холангиокарциномы печени (опухоль внутрипеченочных желчных протоков). Диагноз должен быть подтвержден гистологически.

T – первичная опухоль:

T_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли,

T₀ – первичная опухоль не определяется,

T₁ – солитарная опухоль без инвазии сосудов,

T₂ – солитарная опухоль до 5 см в наибольшем измерении с инвазией сосудов,

или множественные опухоли до 5 см в наибольшем измерении без инвазии сосудов.

T_{3A} – множественные опухоли более 5 см в наибольшем измерении без инвазии сосудов,

T_{3B} – солитарная опухоль или множественные опухоли любого размера с инвазией главных ветвей воротной или печеночных вен,

T₄ – опухоль(и) с распространением на прилежащие органы за исключением желчного пузыря, или с перфорацией висцеральной брюшины.

Примечание. Для классификации плоскость, проецируемая между ложем желчного пузыря и нижней полой веной, делит печень на две доли.

N – регионарные лимфатические узлы. Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы ворот печени (расположенные в печеночно-двенадцатиперстной связке).

N_x – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов,

N₀ – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов,

N₁ – имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.

M – отдаленные метастазы:

M_x – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов,

M₀ – нет признаков отдаленных метастазов, M₁ – имеются отдаленные метастазы.

pTNM – патогистологическая классификация.

Требования к определению категорий pT, pN, pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N, M.

G – гистопатологическая дифференцировка:

G_x – степень дифференцировки не может быть установлена,

G₁ – высокая степень дифференцировки,

G₂ – средняя степень дифференцировки,

G₃ – низкая степень дифференцировки,

G₄ – недифференцированные опухоли.

Таблица 1 – Группировка по стадиям ГЦР

Стадия	T	N	M
I	1	0	0
II	2	0	0
IIIА	3	0	0

ШВ	1-3	1	0
IVА	4	Любая	0
IVВ	Любая	Любая	1

1.6.2 Стадирование по Барселонской системе (BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer)

Барселонская система стадирования учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояния печени, объективное состояния больного и предполагаемую эффективность лечения (рис. 1). Пять стадий заболевания: от стадии 0 – очень ранней и А – ранней до стадии D – терминальной. Стадия BCLC, равно как прогноз заболевания и тактика лечения, может меняться при прогрессировании заболевания [5-6].

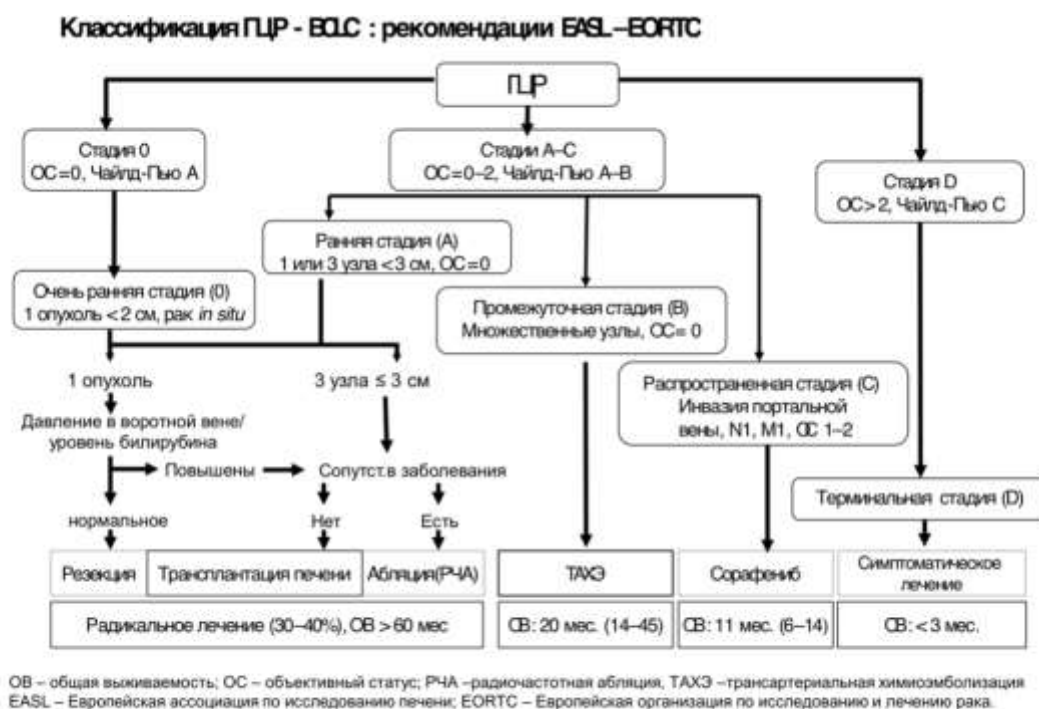


Рисунок 1. BCLC. Барселонская система стадирования гепатоцеллюлярного рака.

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [7-9].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Шв)

Комментарии: У большинства больных ГЦР развитие заболевания связано с наличием фоновой патологии печени (вирусные гепатиты, цирроз печени любой этиологии,

неалкогольный стеатогепатит, аутоиммунный, токсический гепатит, наследственные заболевания).

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется выполнить стандартный физикальный осмотр, оценку нутритивного статуса.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется выполнять: развернутые клинический и биохимический (+альбумин) анализы крови, онкомаркер АФП, исследование свёртывающей системы крови, общий анализ мочи. [10]. **Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств - IV)

- При сопутствующем хроническом вирусном гепатите рекомендуется определение антител к HBsAg и HCV. При HBsAg+ необходимо определение HBeAg, HBeAb и количественное определение ДНК HBV. При подозрении на острый вирусный гепатит необходим анализ на HBcAb IgG [11-12].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - III)

- Рекомендуется выполнять оценку функционального статуса печени согласно критериям Child-Pugh (CP). Каждый признак в зависимости от выраженности оценивается в баллах от 1 до 3 (табл. 2). Сумма баллов 5–6, 7–9 и 10–15 классифицируются как цирроз Child-Pugh (CP) класса А, В и С соответственно [13-14].

Таблица 2 - Балльная система Child-Pugh при циррозе печени

Характеристика	1 балл	2 балла	3 балла
Энцефалопатия (степень)	Нет	I–II степень (или компенсируется медикаментозно)	III–IV степень (или рефрактерная)
Асцит	Нет	«незначительный»	«умеренный»
Альбумин плазмы (г/дл)	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Протромбиновое время, увеличение, сек. (N = 12–14 сек.) или МНО	+ 1–4 сек <1,7	+ 4–6 сек. 1,7 – 2,3	> + 6 сек. >2,3
Билирубин	1–2 мг/дл (или < 34,2 мкмоль/л)	2–3 мг/дл (или 34,2–51,3 мкмоль/л)	> 3 мг/дл (или > 51,3 мкмоль/л)

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

2.3 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется выполнить УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства [15].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - III)

Комментарий: *УЗИ применяется на этапе скрининга, для чрескожной биопсии и интервенционных вмешательств и, иногда, мониторинга эффективности лечения. Чувствительность метода невысока для обнаружения узлов малого размера.*

- Рекомендуется выполнить 4-х фазную (нативная, артериальная, венозная и отсроченная венозная фазы) КТ и/или динамическую МРТ органов брюшной полости (внутривеносным контрастированием) [15-19].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - III)

Комментарий: *диагноз печечно-клеточного рака считается обоснованным без морфологической верификации, если в цирротически измененной печени оба метода (динамическая контрастная КТ и МРТ) независимо выявляют типичную для ГЦР васкуляризацию в опухоли. МРТ с гепатотропным контрастом для дифференциальной диагностики опухолевых образований печени: ГЦР и иные опухолевые.*

- Рекомендуется выполнить МРТ органов брюшной полости (с применением МР-контрастного препарата гадооксетовой кислоты (Примовист).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - III)

Комментарий: *указанный метод применяется в следующих случаях: первично выявленные новообразования печени неустановленной природы (для уточнения их характера и количества); при циррозе печени – для уточненной оценки состояния паренхимы и дифференциальной диагностики регенераторных узлов и ГЦР; при первичном или метастатическом ГЦР на фоне цирроза – оценка эффективности химио- и локорегиональной терапии; при гепатоцеллюлярных аденомах – динамическая оценка выявленных опухолевых узлов.*

- Рекомендуется выполнить рентгенографию грудной клетки либо КТ органов грудной клетки [15-16].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется выполнить эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) для оценки наличия и степени выраженности варикозного расширения вен пищевода.
Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)
- Рекомендуется выполнить ЭКГ.
Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)
- Рекомендуется выполнить остеосцинтиграфию при подозрении на метастатическое поражение костей скелета [20-21].
Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)
- Рекомендуется выполнить биопсию под контролем УЗИ/КТ при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.
Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)
- Рекомендуется выполнить КТ-ангиографию печени при определении возможностей проведения трансартериальной эмболизации, объема и характера планируемого интервенционного вмешательства.
Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)
- Рекомендуется выполнить ПЭТ-КТ с холином при подозрении на отдаленные метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их выявление может принципиально менять тактику лечения.
Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)
- Рекомендуется выполнить МРТ или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга [20-21].
Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)
- При подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса рекомендуется проводить по показаниям дополнительное обследование: эхокардиографию, холтеровское мониторирование сердечной деятельности, исследование функции внешнего дыхания, УЗИ сосудов шеи и нижних конечностей, консультации специалистов по показаниям.
Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV).

- Рекомендуется выполнить пункционную биопсию опухоли печени с получением столбика ткани (кор- биопсия).

Биопсия необходима в следующих случаях: при малом размере опухоли (< 2 см) и типичном для ГЦР кровотоке, нетипичной васкуляризации узла размером > 2 см, расхождениях в описании и трактовке контрастных динамических исследований в сочетании с нормальным или незначительно повышенным уровнем АФП, выявлении любого опухолевого образования в нецирротической печени [22].

Биопсия локального образования в цирротической печени не нужна, если: (I) не планируется какого-либо лечения в связи с декомпенсированным циррозом и/или другой тяжелой патологией; (II) планируется резекция печени; (III) при циррозе мультифазная КТ и МРТ с контрастированием описывают признаки, специфичные для ГЦР (неравномерное контрастирование, затем «вымывание») [23-24].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV)

Комментарий: *при тромбоцитопении (< 50,000/мкл) до манипуляции рекомендуется проводить профилактическую трансфузию тромбоцитарного концентрата. Отрицательный результат биопсии, как правило, не снимает диагноза злокачественной опухоли печени и предполагает дальнейшее наблюдение.*

3. Лечение

- Рекомендуется рассматривать хирургическое вмешательство как основной метод радикального лечения больных ГЦР [3, 25-30].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIa)

Комментарий: *план лечения должен учитывать наличие и степень цирроза, распространенность опухолевого процесса, функциональные резервы печени, объективное состояние больного и прогноз основного и фонового заболевания печени.*

3.1 Хирургическое лечение

- **При очень ранней стадии ГЦР (BCLC 0)** у больных без сопутствующего цирроза печени или с компенсированным циррозом (при сохранной функции печени, нормальном уровне билирубина, без портальной гипертензии) может быть рекомендовано хирургическое лечение в объеме резекции печени с учетом объективной оценки функциональной состоятельности остающейся части печени [25-30].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia)

Комментарий: размер опухоли и множественное внутриорганный поражение не является абсолютным противопоказанием к резекции.

- При раннем ГЦР пациентам, не подходящим для резекции печени (билобарное опухолевое поражение или декомпенсированный цирроз печени - CP B/C, BCLC A) рекомендуется выполнение ортотопической трансплантации печени [25-30].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia)

Комментарий: чаще используются так называемые «Миланские критерии»: размер единственной опухоли не более 5 см или наличие в печени до 3 очагов с диаметром наибольшего узла не более 3 см и отсутствием инвазии в сосуды.

- Во время ожидания трансплантации печени рекомендуется проведение bridge-терапии (терапия «ожидания»), или «понижение стадии» (down-staging), что включает в себя неoadьювантное или иное противоопухолевое лечение (абляцию, трансартериальную эмболизацию, резекцию печени, химиотерапию сорафенибом), направленное на увеличение вероятности выполнения трансплантации печени, также способствующее селекции и исключению агрессивных случаев ГЦР [3, 31-32].

Комментарий: при успешном лечении случаев местно-распространенного ГЦР, не подходящих исходно под критерии трансплантации и «понижения» стадии (down-staging) до принятых критериев, возможна трансплантация печени, как метод радикального лечения ГЦР.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIa)

- При раннем ГЦР (BCLC A) и противопоказаниях к трансплантации печени рекомендуется рассмотреть применение методов локальной деструкции опухоли (РЧА и другие методы абляции) [33-35].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств – Ia)

Комментарий: РЧА показана: при неоперабельном ГЦР, в сочетании с резекцией печени, в период ожидания трансплантации; при рецидиве после резекции печени либо РЧА солитарных или единичных опухолевых узлов до 3 см в диаметре. При прилегании опухолевого узла к «критичным» органам и структурам, целесообразно использовать инъекции этанола.

РЧА противопоказана: при множественном поражении печени, больших размерах опухоли (>3 см в диаметре), декомпенсированном циррозе (Child-Pugh C), внепеченочных проявлениях заболевания, наличии портального шунта, несмещаемом прилегании опухолевого узла к органам и крупным желчным протокам.

- При раннем ГЦР (BCLC A) и противопоказаниях к трансплантации печени рекомендуется рассмотреть стереотаксическую лучевую терапию как вариант аблативных технологий при единичных (№1-3) опухолевых узлах в печени.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- При промежуточной стадии ГЦР (BCLC B) рекомендуется выполнение трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) в качестве первой линии паллиативного лечения при нерезектабельном/неоперабельном процессе без признаков инвазии/тромбоза магистральных печеночных сосудов и без внепеченочных проявлений заболевания, а также в комбинации с другими методами локального и системного воздействия, в период ожидания трансплантации печени [36-39].

Противопоказания: декомпенсированный цирроз (CP C), тромбоз магистральных ветвей или ствола воротной вены, желудочно-кишечное кровотечение, портальный шунт, внепеченочное распространение заболевания, некупируемый асцит, тяжелые нарушения свертывающей системы крови.

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia)

- При ранней и промежуточной стадии ГЦР (BCLC A/B) в случаях, не подходящих под другие варианты локо-регионарного лечения и/или резекции, рекомендуется рассмотрение конформной 3 D дистанционной лучевой терапии по опухоли (30–60 Гр) [40].

Комментарий: рекомендуется к применению у больных без цирроза и признаков опухолевой инвазии в нижнюю полую вену, портальную вену и ее ветви.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

3.2 Лекарственное лечение.

- После радикального хирургического лечения проведение адъювантной терапии не рекомендуется [41-42].

Комментарий: Не существует на сегодня адъювантной терапии печеночно-клеточного рака с доказанным эффектом снижения риска рецидива и продления жизни.

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ib)

- При локализованном ГЦР (BCLC A/B), в качестве bridge-терапии, в сочетании с различными методами локального воздействия, а также при распространенном ГЦР (BCLC C), при внепеченочном метастазировании, прогрессировании

процесса в печени после применения локальных методов лечения, рекомендуется применение системной лекарственной терапии [3].

Комментарий: ГЦР - опухоль, устойчивая к цитотоксической терапии, поэтому рекомендуется в первую очередь рассмотреть возможность лечения в рамках клинических исследований. Определение показаний и противопоказаний к химиотерапии ГЦР лучше отнести к компетенции мультидисциплинарных специализированных центров/отделов имеющих опыт лечения ГЦР. Наличие и выраженность цирроза печени конкурентно влияют на продолжительность жизни. При суб- и декомпенсированном циррозе (класс Child-Pugh B или C) цитотоксическое лечение, как правило, не проводится.

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ib)

- **При распространенном ГЦР (BCLC C)** рекомендуется назначение сорафениба в первой линии лечения в качестве препарата выбора, достоверно увеличивающего продолжительность жизни больных ГЦР (нет предикторов эффективности) [43-44].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia)

Комментарии: начальная суточная доза препарата составляет 800 мг/сутки, в случае ГЦР при циррозе CP B и для ослабленных пациентов – 400 мг/сутки, при удовлетворительной переносимости предусмотрена эскалация до 800 мг/сутки. При развитии выраженной (≥ 2 степени) специфической токсичности суточная доза может быть снижена до 600/400/200 мг, возможен временный перерыв в приеме препарата. При развитии токсичности 3–4 степени необходимы перерыв в приеме препарата на 1 неделю и активная симптоматическая терапия. При уменьшении токсичности < 2 степени лечение сорафенибом возобновляется в редуцированной дозе и на фоне симптоматической терапии. При непереносимой токсичности лечения сорафенибом в дозе 200 мг через день необходима отмена терапии.

Терапия прогрессирующего ГЦР после трансплантации печени (на фоне иммуносупрессивной терапии), как правило, сопровождается более выраженной токсичностью: лечение сорафенибом рекомендуется начинать с начальной дозы 400 мг/сутки, при удовлетворительной переносимости оправдана ступенчатая эскалация дозы до 800 мг/сутки при тщательном мониторинге токсичности и ее своевременной коррекции.

Опухолевый тромбоз магистральных сосудов (чаще, воротной вены и/или ее внутripеченочных ветвей) не является противопоказанием к лечению сорафенибом.

- При распространенном ГЦР (BCLC C) без цирроза и неэффективности или непереносимости сорафениба, может быть рекомендована цитотоксическая полихимиотерапия [45].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

Комментарии: эффективность цитотоксической химиотерапии составляет менее 20%, она не увеличивает продолжительности жизни больных. Применяется химиотерапия антрациклин-/платиносодержащими режимами в сочетании с фторпиримидинами, гемцитабином (табл. 3).

Примечания: Вторая линия лекарственной терапии ГЦР возможна у больных в удовлетворительном состоянии и при компенсированной функции печени. Регорафениб - единственный препарат, достоверно увеличивающий выживаемость больных ГЦР прогрессирующих на терапии сорафенибом при назначении во второй линии лечения [46].

Таблица 3 - Режимы лекарственного лечения гепатоцеллюлярного рака.

Монохимиотерапия	<ul style="list-style-type: none"> • Сорафениб 400 мг x 2 р/сутки длительно. • Доксорубицин 75 мг/м² в 1-й день. Интервал – 3 недели. • Гемцитабин 1000 мг/м² в 1,8,15-й дни. Интервал – 4 недели. • Регорафениб 160 мг/сут 1-21 день. Интервал – 4 недели.
Полихимиотерапия	<ul style="list-style-type: none"> • Гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни Цисплатин 25-30 мг/м² в 1-й и 8-й дни, интервал – 3 недели • Гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й и 15-й дни Оксалиплатин 85 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни, интервал – 2 недели • PIAF (цисплатин 20 мг/м² в/в 1-й – 4-й дни; интерферон-α 5 млн/м² п/к в 1-й – 40-й дни; доксорубицин 40 мг в/в в 1-й день; 5-фторурацил 400 мг в/в в 1-й – 4-й дни). Интервал – 3 недели. • FOLFOX 4 (Оксалиплатин 85 мг/м² 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ 200 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни, 5-ФУ 400 мг/м² в/в струйно в 1-й и 2-й дни, и 22-часовая инфузия 5-ФУ 600 мг/м² в 1-й и 2-й дни. Интервал – 2 недели. • XELOX (Оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м² в сутки 1-14 дни). Интервал – 3 недели.

Оценка эффективности противоопухолевого лечения производится по критериям RECIST 1.1 и/или mRECIST (для опухолевого поражения печени при циррозе): выполняется КТ и/или МРТ (с контрастным усилением) каждые 2–3 месяца [47]. Определение уровня

АФП в динамике показано пациентам с исходно высоким показателем опухолевого маркера и самостоятельного клинического значения не имеет.

- **При ГЦР с сопутствующим хроническим вирусным гепатитом В** рекомендуется проведение противовирусной терапии [3, 48].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ib)

Комментарий: при хроническом гепатите В или носительстве вируса гепатита В лечение проводится одновременно с противовирусным лечением препаратами – аналогами нуклеозидов (например, энтекавир 0,5 или 1 мг/сут). Противовирусное лечение проводится независимо от выраженности цитолитического синдрома и количества копий вируса в плазме все время химиотерапии.

Хронический гепатит С чаще всего не влияет на возможности проведения системной противоопухолевой терапии. Специфическая противовирусная терапия интерфероновыми режимами не проводится. Влияние безинтерфероновых режимов лечения ХГС на течение ГЦР неизвестно.

- **При проведении локального и/или системного лечения ГЦР на фоне цирроза печени** рекомендуется выполнение подробного обследования, направленного на уточнение выраженности цирроза печени (классификация Child-Pugh) на всем протяжении лечения, в том числе проявлений портальной гипертензии (асцит, варикозное расширение вен пищевода и желудка, спленомегалия, тромбоцитопения, печеночная энцефалопатия). При варикозном расширении вен пищевода/желудка II–III степени рекомендуется первичная профилактика желудочно-пищеводного кровотечения неселективными β-адреноблокаторами. Лигирование варикозно-расширенных вен проводится при неэффективности медикаментозного лечения, угрозе кровотечения и для вторичной профилактики рецидивного кровотечения. При снижении уровня альбумина плазмы < 28 г/л на фоне противоопухолевого лечения рекомендуется заместительная курсовая терапия раствором альбумина 20% (100–200 мл № 5–8). Для коррекции цирротического асцита рекомендуется адекватная диуретическая терапия (верошпирон до 400 мг/д, фуросемид) под контролем электролитов крови.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Pa)

Комментарий: декомпенсация цирроза печени на фоне противоопухолевого лечения иногда расценивается как клиническое прогрессирование ГЦР: при отсутствии убедительных признаков прогрессии опухоли необходимо активное лечение осложнений цирроза.

- При терминальной стадии ГЦР и цирроза печени (Child-Pugh C, BCLC D) рекомендуется проведение симптоматической терапии, направленной на коррекцию осложнений цирроза печени, болевого синдрома [49].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па).

Комментарии: целью «наилучшей поддерживающей терапии» (*best supportive care*) является профилактика и облегчение симптомов заболевания и поддержание качества жизни пациентов, независимо от стадии заболевания и потребности в других видах терапии.

4. Реабилитация

- Рекомендуется проводить реабилитацию, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациентов после проведенных хирургических вмешательств, трансартериальной химиоэмболизации и/или химиотерапии.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

- Рекомендуется соблюдать следующую периодичность и методы наблюдения после завершения радикального лечения по поводу ГЦР:

В первые 2 года физикальный осмотр и сбор жалоб рекомендуется проводить каждые 3-6 месяца, далее – 1 раз в 6-12 месяцев.

Объем обследования:

- 1) Анамнез и физикальное обследование;
- 2) Онкомаркер АФП (если был повышен исходно) каждые 3-6 месяцев первые 2 года, далее каждые 6-12 мес.
- 3) УЗИ органов брюшной полости каждые 3-6 мес.
- 4) КТ или МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием каждые 3-6 мес.
- 5) Рентгенография органов грудной клетки каждые 12 мес.

Для пациентов, получающих противоопухолевое лечение по поводу ГЦР регулярный объем обследования (каждые 2 - 3 месяца) включает:

1. Анамнез заболевания и лечения, включая сопутствующую патологию, и физикальное обследование;
2. Развернутый клинический анализ крови (формула, число тромбоцитов)
3. Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, альбумин, глюкоза, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза);

4. Коагулограмма (МНО);
5. Онкомаркер АФП, каждые 3-4 месяца;
6. УЗИ органов брюшной полости каждые 2-3 мес;
7. Эзофагогастродуоденоскопия, каждые 6 мес;
8. Мультифазная КТ или МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием, каждые 3-4 мес.
9. Рентгенография органов грудной клетки, каждые 6 мес.
10. Сцинтиграфия скелета – по показаниям.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

Комментарии: *задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания после завершения лечения с целью раннего проведения хирургического лечения резектабельных метастатических очагов, абляции и/или химиоэмболизации рецидивных опухолей, своевременного начала лекарственного противоопухолевого лечения.*

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Выполнена морфологическая верификация диагноза до начала лечения, за исключением случаев сопутствующего декомпенсированного цирроза	IV	C
2.	Выполнена контрастная 4-х фазная компьютерная томография органов брюшной полости	IIb	B
3.	Выполнено стадирование опухолевого процесса до начала противоопухолевого лечения (классификация TNM, BCLC) Child-Pugh	IIa	B
4.	Определен класс цирроза печени (классификация Child-Pugh)	IIa	B
5.	Выполнена консультация хирурга-гепатолога (при отсутствии внепеченочных проявлений опухоли)	IIb	B
6.	Выполнена консультация гастроэнтеролога-гепатолога перед началом противоопухолевого лечения (больным с хроническими вирусными гепатитами, компенсированным циррозом печени)	IV	C
7.	Выполнена консультация интервенционного радиолога перед началом противоопухолевого лечения (при отсутствии внепеченочных проявлений опухоли и компенсированной функции печени)	IV	C
7.	Выполнение хирургического лечения в объёме, соответствующем указанным в рекомендациях	IV	C
8.	Выполнение анестезии в соответствии с объемом оперативного вмешательства и тяжестью состояния пациента	IV	C
9.	Выполнена консультация онколога-химиотерапевта при противопоказаниях к локальному лечению (при компенсированной функции печени)	IV	C
10.	Выполнение гистологического исследования удаленного препарата, с указанием параметров в соответствии с рекомендациями (у больных, кому выполнено хирургическое лечение)	IV	C
11.	Выполнение периоперационной антибиотикопрофилактики (у больных, кому выполнено хирургическое лечение)	Ia	A
12.	Выполнение тромбопрофилактики послеоперационных осложнений (при условии отсутствия противопоказаний к её проведению; у больных, кому выполнено хирургическое лечение)	Ia	A
13.	Отсутствие кровотечения в раннем	IV	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
	послеоперационном периоде (у больных, кому выполнено хирургическое лечение)		
14.	Отсутствие острой печеночной недостаточности в раннем послеоперационном периоде (у больных, кому выполнено хирургическое лечение)	IV	C
15	Проведение терапии сорафенибом по показаниям	II	B
16	Оценка эффективности химиотерапии с использованием объективных методов диагностики и критериев оценки (RECIST 1.1)	III	C
17	Оценка переносимости (токсичности) лечебной химиотерапии с использованием объективных методов диагностики и критериев оценки	III	C

Список литературы

- 1) Бредер В.В. Факторы риска развития гепатоцеллюлярного рака в онкологической практике. Опыт Российского Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2016, 4: 4-12.
- 2) Факторы прогноза выживаемости больных гепатоцеллюлярным раком в Российской популяции пациентов, опыт Российского научного онкологического центра имени Н.Н. Блохина. Вестник ФГБУ "РОНЦ им. Н.Н. Блохина" том 27, №2-2016 Апрель-июнь, 2016, стр.75-83. Бредер В.В., Виршке Э.Р., Кудашкин Н.Е., Базин И.С., Поддубская О.В., Медведева Б.М., Романова К.А., Мороз Е.А., Лактионов К.К.
- 3) Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации как социальная и медицинская проблема. Журнал «Медицинский совет №10» 2016г. стр.10-20 Бредер В.В., Косырев В.Ю., Кудашкин Н.Е., Лактионов К.К.
- 4) Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, - 2016. - илл. - 250 с.
- 5) Llovet JM, Bruix C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999;19:329-338.
- 6) Бредер В.В., Патютко Ю.И., Перегудова М.В., Косырев В.Ю., Кудашкин Н.Е., Романова К.А., Лактионов К.К. Сравнительный анализ современных систем стадирования Гепатоцеллюлярного рака-TMN/AJCC, CUPI,CLIP и BCLC в Российской онкологической практике. Опыт Российского научного онкологического центра им.Н.Н. Блохина. Международный кварталный научно-практический журнал по онкологии «Злокачественные опухоли» №2 2016г. стр.28-37
- 7) Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. Gastroenterology 2004;127:S35-50.
- 8) Bosch FX, Ribes J, Borràs J. Epidemiology of primary liver cancer. Semin Liver Dis 1999;19:271-285.
- 9) Blonski W, Kotlyar DS, Forde KA. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2010;16:3603-3615.
- 10) Farinati F, Marino D, De Giorgio M, et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? Am J Gastroenterol 2006;101:524-532.

- 11) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. AASLD Practice Guidelines (ed 2009/08/29); 2009.
- 12) Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-1374.
- 13) Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, et al. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child- Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1079-1089.
- 14) Fan ST. Liver functional reserve estimation: state of the art and relevance for local treatments: the Eastern perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010;17:380-384.
- 15) Современные подходы к диагностике и лечению гепатоцеллюлярного рака. МЕДИЦИНСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ №4 2013, с 36 – 53. Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М., Шабанов М.А., Бредер В.В., Лукьянченко К.А.
- 16) Miller G, Schwartz LH, D'Angelica M. The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:343-368.
- 17) Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97-9104.
- 18) Chou R, Cuevas C, Fu R, et al. Imaging Techniques for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:697-711.
- 19) Lee YJ, Lee JM, Lee JS, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2015;275:97-109.
- 20) Katyal S, Oliver JH, Peterson MS, et al. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2000;216:698-703.
- 21) Natsuzaka M, Omura T, Akaike T, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1781-1787.
- 22) Stewart CJR, Coldewey J, Stewart IS. Comparison of fine needle aspiration cytology and needle core biopsy in the diagnosis of radiologically detected abdominal lesions. *J Clin Pathol* 2002;55:93-97.
- 23) Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010;59:638-644.
- 24) Pupulim LF, Felce-Dachez M, Paradis V, et al. Algorithm for immediate cytologic diagnosis of hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:208-212.

- 25) Truty MJ, Vauthey J-N. Surgical resection of high-risk hepatocellular carcinoma: patient selection, preoperative considerations, and operative technique. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1219-1225.
- 26) Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, et al. Critical appraisal of the clinical and pathologic predictors of survival after resection of large hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2005;140:450-457.
- 27) Chok KS, Ng KK, Poon RT, et al. Impact of postoperative complications on long-term outcome of curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2009;96:81-87.
Wei AC, Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors for perioperative morbidity and mortality after extended hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2003;90:33-41.
- 28) Ribero D, Curley SA, Imamura H, et al. Selection for resection of hepatocellular carcinoma and surgical strategy: indications for resection, evaluation of liver function, portal vein embolization, and resection. *Ann Surg Oncol* 2008;15:986-992.
- 29) Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, et al. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015;61:526-536.
- 30) Fujiki M, Aucejo F, Kim R. General overview of neo-adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: necessity or option? *Liver Int* 2011;31:1081-1089.
- 31) Majno P, Giostra E, Mentha G. Management of hepatocellular carcinoma on the waiting list before liver transplantation: time for controlled trials? *Liver Transpl* 2007;13:S27-35.
- 32) Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235-240.
- 33) Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54:1151-1156.
- 34) Cho YK, Kim JK, Kim MY, et al. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49:453-459.
- 35) Rand T, Loewe C, Schoder M, et al. Arterial embolization of unresectable hepatocellular carcinoma with use of microspheres, lipiodol, and cyanoacrylate. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:313-318.
- 36) Гепатоцеллюлярный рак промежуточной стадии. BCLC B – официальные рекомендации, как стратегия базисного лечения и точка отсчета в оценке

эффективности новых подходов // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. С. – 29–35. Бредер В. В., Лактионов К. П.

- 37) Bonomo G, Pedicini V, Monfardini L, et al. Bland embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma using precise, tightly size-calibrated, anti-inflammatory microparticles: first clinical experience and one-year follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:552-559.
- 38) Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739.
- 39) Hoffe SE, Finkelstein SE, Russell MS, Shridhar R. Nonsurgical options for hepatocellular carcinoma: evolving role of external beam radiotherapy. *Cancer Control* 2010;17:100-110.
- 40) Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1344-1354.
- 41) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
- 42) Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau G-Y, Yang J, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. www.thelancet.com/oncology Published online September 9, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00198-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00198-9).
- 43) 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.
- 44) 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;57:821-829.
- 45) Qin S, Bai Y, Lim HY, 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;31:3501-3508.
- 46) Bruix J, Qin S, Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G., Pracht M., Yokosuka O., Rosmorduc O., Breder V., et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. www.thelancet.com Published online December 5, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9).

- 47) Edeline J, Boucher E, Rolland Y et al. Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2012; 118: 147–156
- 48) Sun P, Dong X, Cheng X, Hu Q, Zheng Q et al. Nucleot(s)ide analogues for hepatitis B virus- related hepatocellular carcinoma after curative treatment: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9(7).
- 49) Díaz-González Á1, Reig M, Bruix J. Treatment of Hepatocellular Carcinoma. - *Dig Dis*. 2016;34(5):597-602.

Приложение А1. Состав Рабочей группы

1. Бредер В.В., к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения хирургического N13 (клинических биотехнологий) ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
2. Базин И.С., д.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
3. Борисов В.И., профессор, д.м.н., заведующий отделением амбулаторной химиотерапии с дневным стационаром ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер №1 Департамента здравоохранения города Москвы»;
4. Виршке Э.Р., д.м.н., заведующий лабораторией интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
5. Бяхов М.Ю., профессор, д.м.н., заместитель директора по онкологии Московского клинического научно-практического центра;
6. Долгушин Б.И., чл-корр. РАН, д.м.н., директор НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
7. Косырев В.Ю., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
8. Медведева Б.М., д.м.н., старший научный сотрудник рентгенодиагностического отделения, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва;
9. Кудашкин Н.Е., к. м.н., научный сотрудник отделения опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
10. Новрузбеков М С. к.м.н, заведующий научным отделом трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского
11. Патютко Ю.И, профессор д.м.н., заведующий отделением опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

12. Перегудова М.В., к.м.н., младший научный сотрудник отделения хирургического N13 (клинических биотехнологий) ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
13. Сагайдак И.В., профессор, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Конфликта интересов нет

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи – онкологи;
2. Врачи-хирурги;
3. Врачи-радиологи;
4. Врачи –интервенционные радиологи
5. Врачи-химиотерапевты;
6. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме ГЦР в РФ и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Таблица П1 – Уровни достоверности доказательств в соответствии с классификацией Агентства по политике медицинского обслуживания и исследований (АНСРР, 1992)

Уровни достоверности доказательств	Описание
Ia	Доказательность, основанная на мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований
Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
IIa	Доказательность, основанная как минимум на одном крупном нерандомизированном контролируемом исследовании
IIb	Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном
III	Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном, типа сравнительных исследований, корреляционных исследований и исследований случай-контроль
IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов

Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций в соответствии с классификацией Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (АНРQ, 1994)

Уровень убедительности рекомендации	Уровни достоверности доказательств	Описание

Уровень убедительности рекомендации	Уровни достоверности доказательств	Описание
A	Ia, Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
B	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях
C	IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать, прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка: Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все

замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Обновления клинических рекомендаций: актуализация проводится не реже чем один раз в три года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов с ГЦР. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Приложение Б. Алгоритм ведения пациента

Схема 1. Блок-схема диагностики и лечения больного ГЦР

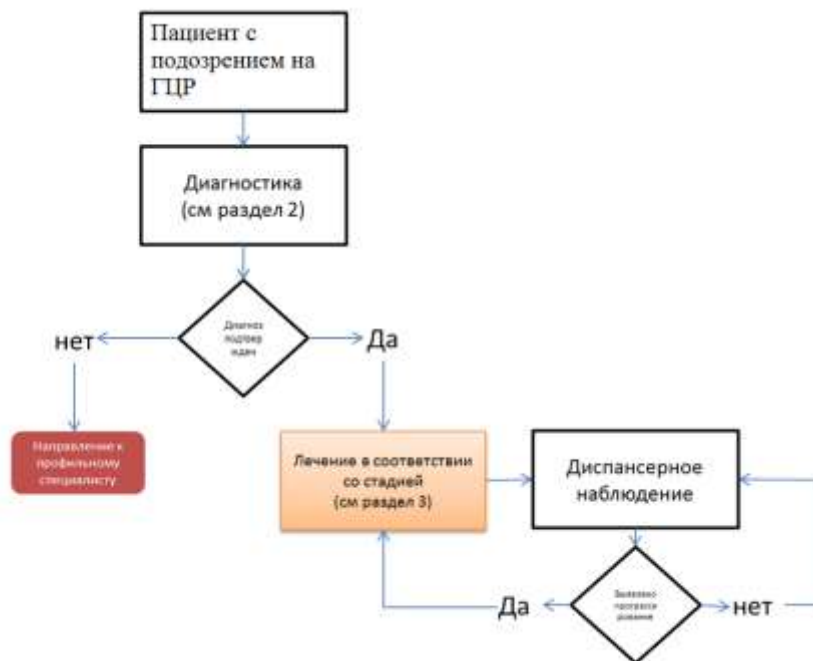
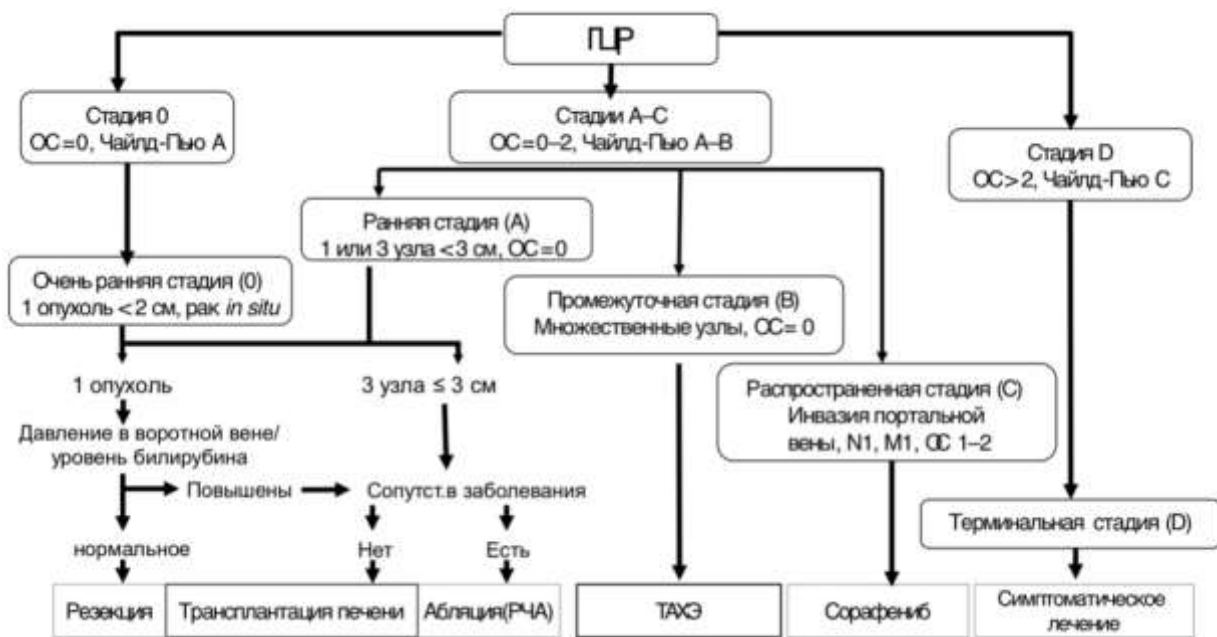


Схема 2. Блок-схема лечения больного ГЦР



Приложение В. Информация для пациента

Рекомендации при осложнениях хирургического лечения – связаться с оперировавшим хирургом.

Рекомендации при осложнениях химиотерапии - связаться с химиотерапевтом.

1). При повышении температуры тела 38°C и выше:

- Начать прием антибиотиков: по рекомендации химиотерапевта

2). При стоматите.

- 1 Диета – механическое, термическое щажение;
- 2 Частое полоскание рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей, смазывать полость рта облепиховым (персиковым) маслом;
- 3 Обрабатывать полость рта по рекомендации химиотерапевта

3). При диарее.

- Диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку.

Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питье.

- Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта

4). При тошноте.

- Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта