

Клинические рекомендации

Рак печени (печеночноклеточный)

МКБ 10: **C22.0**

Возрастная категория: **взрослые, дети**

Год утверждения: **2017 (пересмотр каждые 3 года)**

Профессиональные ассоциации:

- **Ассоциация онкологов России**
- **Российское общество клинических онкологов**

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации _____
_____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова:	3
Список сокращений:	4
Термины и определения:	5
1. Общая информация	6
1.1 Определение	6
1.2 Этиология	6
1.3 Эпидемиология	6
1.4 Кодирование по МКБ 10	6
1.5 Классификация.....	7
1.6 Стадирование	8
2. Диагностика	10
2.1 Жалобы и анамнез	10
2.2 Физикальное обследование.....	10
2.3 Лабораторная диагностика	111
2.4 Инструментальная диагностика.....	11
3. Лечение	14
3.1 Хирургическое лечение	14
3.2 Лекарственное лечение	146
4. Реабилитация	20
5. Профилактика и диспансерное наблюдение	20
Список литературы	24
Приложение А1. Состав Рабочей группы	29
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	31
Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:	31
Приложение Б. Алгоритм ведения пациента	34
Приложение В. Информация для пациента	36

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 – альфа-фетопротеин
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») – неoadьювантное 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.

1. Общая 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

C22 Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков

C22.0 Печеночноклеточный рак. Гепатоцеллюлярный рак. Гепатома.

C22.1 Рак внутрипеченочного желчного протока. Холангиокарцинома.

C22.2 Гепатобластома

C22.3 Ангиосаркома печени

C22.4 Другие саркомы печени

C22.7 Другие уточненные раки печени

C22.9 Злокачественное образование печени неуточненное

1.5 Классификация

1.5.1 Международная гистологическая классификация (2010)

Эпителиальные гепатоцеллюлярные доброкачественные опухоли:

- Гепатоцеллюлярная аденома 8170/0;
- Фокальная нодулярная гиперплазия 8170/0

Предраковые или ассоциированные со злокачественными новообразования

Крупноклеточные изменения

Мелкоклеточные изменения

Диспластические узлы

Низкой степени злокачественности

Высокой степени злокачественности

Злокачественные гепатоцеллюлярные опухоли:

- **гепатоцеллюлярный рак 8170/3;**
- гепатоцеллюлярный рак (фиброламеллярный вариант) 8171/3
- гепатобластома, эпителиальные варианты 8171/3;
- недифференцированный рак 8020/3.

Мезенхимальные опухоли:

Доброкачественные

- Ангиомиолипома (РЕСома) 8860/0 гемангиома;
- Кавернозная гемангиома 9131/0
- Инфантильная гемангиома 9131/0
- Воспалительная псевдоопухоль
- Лимфангиома 9170/0
- Мезенхимальная гамартома
- Солитарная фиброзная опухоль 8815/0

Злокачественные опухоли

- Ангиосаркома 9120/3
- Эмбриональная саркома 8991/3
- Эпителиоидная гемангиоэндотелиома 9133/3
- Саркома Капоши 9140/3
- Лейомиосаркома 8890/3
- Рабдомиосаркома 8900/3
- Синовиальная саркома 9040/3

Смешанные злокачественные опухоли неясного происхождения

- смешанный гепатохолангиоцеллюлярный рак 8180/3 ;
- карциносаркома 8980/3

Герминогенные опухоли

Лимфомы

Метастатические опухоли.

1.6 Стадирование

1.6.1 Стадирование по системе TNM7 (2010)

Применяема 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,

M_0 – 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,

G_1 – высокая степень дифференцировки,

G_2 – средняя степень дифференцировки,

G_3 – низкая степень дифференцировки,

G_4 – недифференцированные опухоли.

Таблица 1– Группировка по стадиям ГЦР

Стадия	T	N	M
I	1	0	0
II	2	0	0
IIIА	3	0	0
IIIВ	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 состояние печени, объективное состояние 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].

Классификация ГЦР - BCLC : рекомендации EASL–EORTC

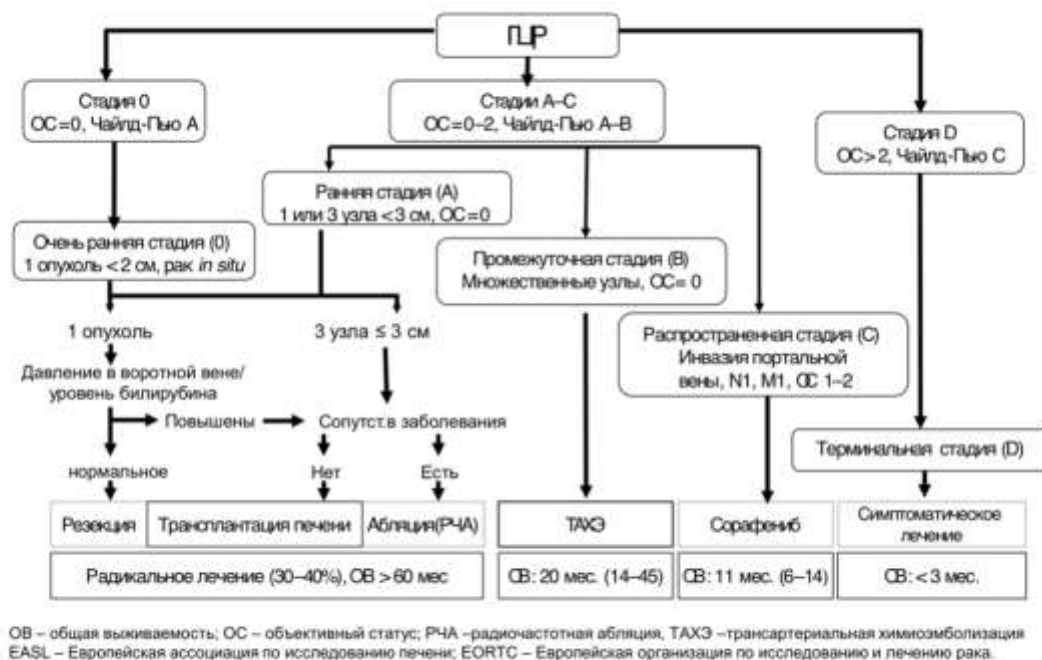


Рисунок 1. BCLC. Барселонская система стадирования гепатоцеллюлярного рака.

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 - IIb)

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 альфа-фетопротеин (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 HBeAb 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 общий	1–2 мг/дл (или < 34,2 мкмоль/л)	2–3 мг/дл (или 34,2–51,3 мкмоль/л)	> 3 мг/дл (или > 51,3 мкмоль/л)

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

2.4 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 (внутривенозным контрастированием) [15-19].

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

Комментарий: диагноз печеночно-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 гадоксетовой кислоты).

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 локо-регионарной 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 - IIa)

- 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, УЗДГ 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, BCLCA) 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 (химио)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, не смещаемом прилегание 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 - IIa)

- **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].

- При достижении объективного и стойкого (>6 мес.) эффекта ТАХЭ в отсутствие внепеченочных метастазов и сохранной функции печени возможны повторные сеансы химиоэмболизации.
- При неэффективности ТАХЭ, определяемой как отсутствие объективного эффекта (критерии mRECIST) или появление новых опухолевых очагов в зоне воздействия ТАХЭ после технически эффективной 1-2 кратной эмболизации зоны опухолевого поражения печени, следует рассмотреть возможность системной терапии [40].

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) [41].

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 - IIa)

3.2 Лекарственное лечение.

- После радикального хирургического лечения проведение адъювантной терапии не рекомендуется[42-43].

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)[44-45].

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 [46].

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 [47].

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 д Оксалиплатин 85 мг/м² в/в, 1-й и 15-й дни, интервал – 2 недели • FOLFOX4 (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 [48]. 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 аналогами нуклеозидов [3, 49].

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 - Па)

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 [50].

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 - C (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 мес.;
6. УЗИ органов брюшной полости каждые 2-3 мес.;
7. Эзофагогастродуоденоскопия, каждые 6 мес.;

8. Мультифазная КТ и/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	Оценка выполнения
1	Выполнен врачебный осмотр пациента	Да/нет
2.	Выполнена морфологическая верификация диагноза до начала лечения, за исключением случаев сопутствующего декомпенсированного цирроза	Да/нет
3	Выполнена рентгенография органов грудной клетки и/или компьютерная томография органов грудной клетки	Да/нет
4	Выполнена лабораторная оценка функций печени (клинический и биохимический анализы крови)	Да/нет
5	Определен класс цирроза печени (классификация Child-Pugh) и функциональная состоятельность печени	Да/нет
6	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства	Да/нет
7	Выполнена контрастная 4-х фазная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства	Да/нет
8	Выполнена консультация хирурга-гепатолога (при отсутствии внепеченочных проявлений опухоли)	Да/нет
9	Получено добровольное информированное согласие на проведение уточняющей диагностики, включая биопсию опухоли, проведение хирургического, лекарственного, радиологического и паллиативного лечения	Да/нет
10	Выполнено стадирование опухолевого процесса до начала противоопухолевого лечения (классификации TNM и BCLC)	Да/нет
11	Выполнена консультация хирурга-гепатолога (при отсутствии внепеченочных проявлений опухоли)	Да/нет
12	Выполнена консультация гастроэнтеролога-гепатолога перед началом противоопухолевого лечения (больным с хроническими вирусными гепатитами, компенсированным циррозом печени)	
13	Выполнена консультация интервенционного радиолога перед началом противоопухолевого лечения (при отсутствии внепеченочных проявлений опухоли и компенсированной функции печени)	
14	Выполнена контрастная магнитно-резонансная томография с контрастированием органов брюшной полости при рассмотрении возможности оперативного лечения	Да/нет
15	Выполнено хирургическое лечение в объеме, соответствующем указанным в рекомендациях	Да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения
16	Выполнена анестезии в соответствии с объемом оперативного вмешательства и тяжестью состояния пациента	Да/нет
17	Выполнена консультация онколога-химиотерапевта при противопоказаниях к хирургическому лечению	Да/нет
18	Выполнено гистологического исследования удаленного препарата, с указанием параметров в соответствии с рекомендациями (у больных, кому выполнено хирургическое лечение)	Да/нет
19	Выполнение периоперационной антибиотико-профилактики (у больных, кому выполнено хирургическое лечение)	Да/нет
20.	Выполнена тромбопрофилактика послеоперационных осложнений (при условии отсутствия противопоказаний к её проведению; у больных, кому выполнено хирургическое лечение)	Да/нет
21	Выполнен развернутый клинический анализ крови, развернутый биохимический анализ крови, коагулограмма за 1-3 дня до начала специальной противоопухолевой терапии	Да/нет
22	Проведена противоопухолевая терапия (сорафениб, системная химиотерапия, регорафениб) по показаниям	Да/нет
23	Выполнена оценка эффективности лучевой/химиотерапии/иммунотерапии/таргетной терапии каждые 2-3 месяца лечения с использованием объективных методов диагностики (компьютерная томография и/или магниторезонансная томография) и критериев оценки эффекта RECIST 1.1	Да/нет
24	Выполнена оценка переносимости (токсичности) лечебной химиотерапии/иммунотерапии/лучевой и/или таргетной терапии с использованием объективных методов диагностики и критериев оценки	Да/нет
25	Выполнена паллиативная терапия с обезболивающей, противовоспалительной и/или иной целью, консультация гастроэнтеролога направленные на улучшение качества жизни пациента	Да/нет

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. – С.4-12.
- 2) Бредер В.В. Факторы прогноза выживаемости больных гепатоцеллюлярным раком в Российской популяции пациентов, опыт Российского научного онкологического центра имени Н.Н. Блохина. / 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. // Вестник ФГБУ "РОНЦ им. Н.Н. Блохина". –2016. – том 27, №2.– С.75-83
- 3) Бредер В.В., Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации как социальная и медицинская проблема. / Бредер В.В., Косырев В.Ю., Кудашкин Н.Е., Лактионов К.К. // Медицинский совет.–2016. – №10. – С.10-20
- 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 J. M., Bruix C., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Seminars in Liver Disease.–1999. –№19. – С.329-338.
- 6) Бредер В.В. 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. / Бредер В.В., Патютко Ю.И., Перегудова М.В., Косырев В.Ю., Кудашкин Н.Е., Романова К.А., Лактионов К.К. // Злокачественные опухоли.–2016. – №2. – С.28-37
- 7) Fattovich G., Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. / Stroffolini T., Zagni I., Donato F. // Gastroenterology.–2004. –№127. – С.35-50.
- 8) Bosch F.X., Ribes J., Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. Seminars in Liver Disease.–1999. –№19. – С.271-285.
- 9) Blonski W., Kotlyar D.S., Forde K.A. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. World Journal of Gastroenterology.–2010. –№16. – С.3603-3615.
- 10) Farinati F., Marino D., De Giorgio M. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? The American Journal of Gastroenterology.–2006. –№101. –С.524-532.
- 11) Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B: update 2009. AASLD Practice Guidelines (ed 2009/08/29). – 2009.

- 12) Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*.–2009. –№49. –С.1335-1374.
- 13) Cholongitas E., Papatheodoridis G.V., Vangeli M. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child- Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*.–2005. –№22.– С.1079-1089.
- 14) Fan S.T. Liver functional reserve estimation: state of the art and relevance for local treatments: the Eastern perspective. *Journal of Hepato-biliary-pancreatic sciences*.– 2010.–№17.–С.380-384.
- 15) Лукьянченко А.Б., Современные подходы к диагностике и лечению гепатоцеллюлярного рака. / Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М., Шабанов М.А., Бредер В.В., Лукьянченко К.А. // *Медицинская визуализация*.2013. – №4. – С.36-53.
- 16) Miller G., Schwartz L.H., D'Angelica M. The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies. *Surgical Oncology Clinics of North America*.–2007. – №16. – С.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. – С.97-104.
- 18) Chou R., Cuevas C., Fu R., et al. Imaging Techniques for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*.–2015. –№162. – С.697-711.
- 19) Lee Y.J., Lee J.M., Lee J.S., et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis. *Radiology*.– 2015. –№275. – С.97-109.
- 20) Katyal S., Oliver J.H., Peterson M.S., et al. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology*.–2000. –№216. – С.698-703.
- 21) Natsuzaka M., Omura T., Akaike T., et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2005. – №20. –С.1781-1787.
- 22) Stewart C.J., Coldewey J., Stewart I.S. Comparison of fine needle aspiration cytology and needle core biopsy in the diagnosis of radiologically detected abdominal lesions. *Journal of Clinical Pathology*. – 2002.–№55.–С.93-97.
- 23) Sangiovanni A., Manini M.A., 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. – С.638-644.

- 24) Pupulim L.F., Felce-Dachez M., Paradis V., et al. Algorithm for immediate cytologic diagnosis of hepatic tumors. *American Journal of Roentgenology*. – 2008.–№190.– C.208-212.
- 25) Truty M.J., Vauthey J.N. Surgical resection of high-risk hepatocellular carcinoma: patient selection, preoperative considerations, and operative technique. *Annals of Surgical Oncology*. – 2010.–№17.–C. 1219-1225.
- 26) Pawlik T.M., Poon R.T., Abdalla E.K., et al. Critical appraisal of the clinical and pathologic predictors of survival after resection of large hepatocellular carcinoma. *Archives of Surgery*. – 2005.–№140.–C.450-457.
- 27) Chok K.S., Ng K.K., Poon R.T., et al. Impact of postoperative complications on long-term outcome of curative resection for hepatocellular carcinoma. *British Journal of Surgery*.–2009. –№96. – C.81-87.
- 28) Ribero D., Curley S.A., 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. *Annals of Surgical Oncology*. –2008.–№15.– C.986-992.
- 29) Berzigotti A., Reig M., Abraldes J.G., et al. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*.–2015. –№61.– C.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 International*.–2011.–№31.– C.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 Transplantation*. –2007.– №13.–C.27-35.
- 32) Lencioni R.A., Allgaier H.P., Cioni D., et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology*. –2003.–№228.– C.235-240.
- 33) Lin S.M., Lin C.J., Lin C.C., 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.– C.1151- 1156.
- 34) Cho Y.K., Kim J.K., Kim M.Y., et al. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology*. – 2009.–№49.– C.453-459.

- 35) Rand T., Loewe C., Schoder M., et al. Arterial embolization of unresectable hepatocellular carcinoma with use of microspheres, lipiodol and cyanoacrylate. *Cardiovascular Interventional Radiology*. –2005.–№28.–С.313- 318.
- 36) Бредер В. В. Гепатоцеллюлярный рак промежуточной стадии. BCLC В – официальные рекомендации, как стратегия базисного лечения и точка отсчета в оценке эффективности новых подходов / Бредер В. В., Лактионов К. П. // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1.– С. 29-35.
- 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. *Cardiovascular Interventional Radiology*.– 2010.–№33.– С.552-559.
- 38) Llovet J.M., Real M.I., Montana X., et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*.–2002.–№359. – С.1734-1739.
- 39) Hoffe S.E., Finkelstein S.E., Russell M.S., Shridhar R. Nonsurgical options for hepatocellular carcinoma: evolving role of external beam radiotherapy. *Cancer Control*.– 2010.– №17.– С.100-110.
- 40) Бредер В.В. Современная стратегия и тактика консервативного лечения гепатоцеллюлярного рака. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. С. 309 2017 г.
- 41) 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 Oncology*. – 2015.– №16. – С.1344-1354.
- 42) Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine*. – 2008.– №359. – С.378-390.
- 43) 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).
- 44) Cheng A.L., Kang Y.K., 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 Oncology*. – 2009.–№10.– С.25-34.
- 45) 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. *Journal of Hepatology*. – 2012.–№57.– С.821-829.

- 46) Qin S., Bai Y., Lim H.Y., 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. *Journal of Clinical Oncology*. –2013. –№31.– C.3501-3508.
- 47) Bruix J., Qin S., Merle P., 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).
- 48) 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.– C.147–156
- 49) Sun P., Dong X., Cheng X., 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): e102761. doi:10.1371/journal.pone.0102761
- 50) Diaz-Gonzalez A., Reig M, Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Digestive diseases*. – 2016. –34 (5). – C. 597-602.

Приложение А1. Состав Рабочей группы

1. Бредер В.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения хирургического N13 (клинических биотехнологий) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
2. Базин И.С., д.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
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 «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
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 «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
7. Косырев В.Ю., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
8. Медведева Б.М., д.м.н., старший научный сотрудник рентгенодиагностического отделения, НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
9. Мороз Е.А. к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологической анатомии опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
10. Кудашкин Н.Е., к.м.н., научный сотрудник отделения опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский

- центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
11. Новрузбеков М С. к.м.н, заведующий научным отделом трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского
 12. Патютко Ю.И, профессор д.м.н., заведующий отделением опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
 13. Перегудова М.В., к.м.н., младший научный сотрудник отделения хирургического N13 (клинических биотехнологий) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
 14. Сагайдак И.В., профессор, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

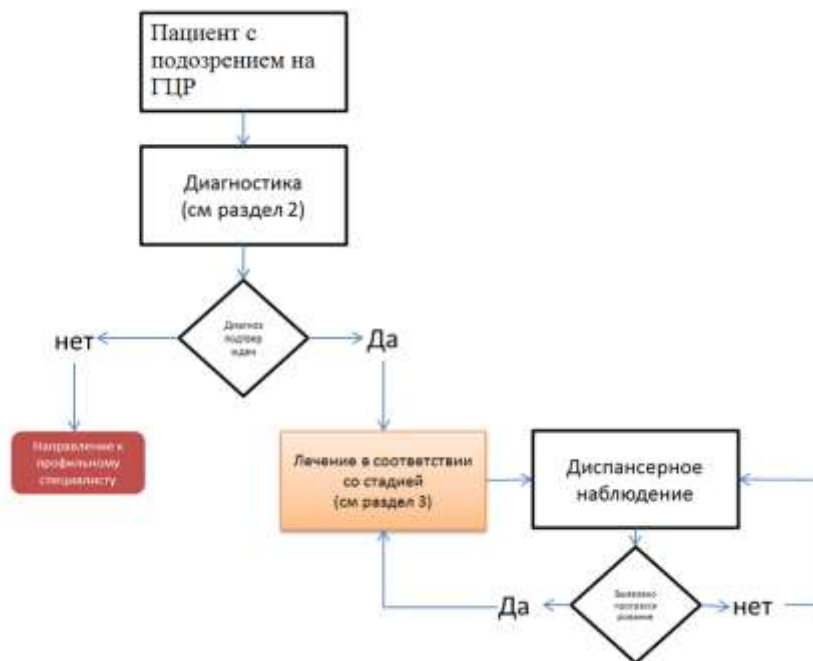
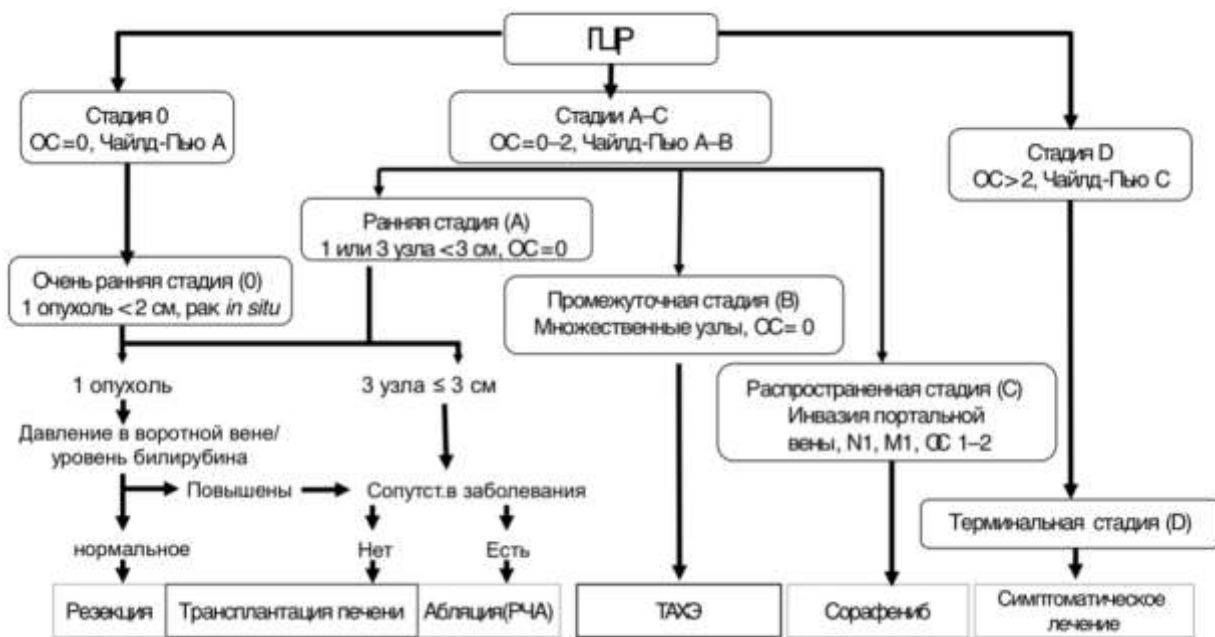


Схема 2. Блок-схема лечения больного ГЦР



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