ОБЗОР
REVIEW

ОСНОВНИ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ ЗА СИСТЕМНО ЛЕЧЕНИЕ НА ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ

Крум Кафеджийски[1,2], Мариана Йончева[3], Тодор Найденов[2]

[1]Катедра „Фармацевтични науки“, Медицински колеж, Тракийски университет – Стара Загора

[2]Катедра „Фармацевтични науки и социална фармация“, Факултет по фармация, Медицински университет – Плевен

[3]Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Военномедицинска академия – София

MAIN PHARMACOTERAPEUTIC APPROACHES FOR SYSTEMIC TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Krum Kafedjiiski[1,2], Mariana Yoncheva[3], Todor Naydenov[2]

[1]Department of Pharmaceutical Sciences, Medical College, Trakia University, Stara Zagora

[2]Department of Pharmaceutical Sciences and Social Pharmacy, Faculty of Pahrmacy, Medical University of Pleven

[3]Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Лечението на хепатоцелуларен карцином продължава да представлява сериозно предизвикателство за клиницистите. Литературният обзор има за цел да предостави новостите в областта на терапията на хепатоцелуларен карцином. Разгледани са редица рискови фактори във връзка с неговото възникване, както и стадирането съгласно TNM системата. Също така в детайли е описано системното лечение при първа линия терапия на пациенти с цироза Child-Pugh A и възможностите на имунотерапията и приложението на антиангиогенните средства. В допълнение са установени подходите за лечение при втора линия терапия при пациенти с цироза Child-Pugh A, както и тези с цироза Child-Pugh B и Child-Pugh C. Коментирани са и текущите възможности на имунотерапията.

Ключови думи: *хепатоцелуларен карцином, нерезектабилен хепатоцелуларен карцином, системна терапия, имунотерапия*

ABSTRACT

The treatment of hepatocellular carcinoma remains a significant challenge for clinicians. This literature review aims to provide updates in the field of hepatocellular carcinoma therapy. It looks at several risk factors related to its development as well as staging according to the TNM system. The review also details systemic treatment for first-line therapy in patients with Child–Pugh A cirrhosis, including the role of immunotherapy and antiangiogenic agents. In addition, it covers approaches for second-line therapy in patients with Child-Pugh A cirrhosis, as well as treatment considerations for those with Child-Pugh B and Child-Pugh C cirrhosis. Current immunotherapy options are also addressed.

Keywords: *hepatocellular carcinoma, unresectable hepatocellular carcinoma, systemic treatment, immunotherapy*

© The Author(s) 2026. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License (CC BY 4.0), which permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ВЪВЕДЕНИЕ

Хепатоцелуларният карцином (ХЦК) е първичен тумор на черния дроб, който обикновено се развива при пациенти с хронични заболявания на черния дроб, особено при пациенти с цироза заради алкохол, хронични инфекции с хепатит В или С, или метаболитен стеатохепатит (1,2). ХЦК е третата водеща причина за смърт от рак в света според Световната здравна организация. Прогнозата за пациентите с този тумор остава лоша, с петгодишна преживяемост от 18% (3). Той често се диагностицира късно по две основни причини: липсата на симптоми при пациентите с ранна болест и нежеланието на някои лекари да осигурят наблюдение на пациенти с висок риск. Оценява се, че в западните страни по-малко от една трета от пациентите с цироза преминават наблюдение за ХЦК, вследствие на което много от тях имат напреднала болест по време на диагнозата. Диагностицирането на ХЦК често изисква използването на една или повече образни методики. Целта е да се открият туморите, когато са ≤2 см, за да са на разположение всички възможности за терапия. Петгодишният процент на оцеляване за пациентите, чиито тумори са открити на ранен етап и които получават лечение, надвишава 60% (4).

Продължителността на живота при ХЦК се определя от следните критерии: **(А)** анатомичен стадий; **(Б)** биологична степен; **(В)** тежест на цирозата. Подобряването на образните техники позволява на лекарите да диагностицират ХЦК точно без потвърждение чрез биопсия. Напредъкът в хирургичните и терапевтични опции е подобрил отговора на лечението и оцеляването. Хирургично отстраняване, чернодробна трансплантация и термална аблация при подбрани пациенти могат потенциално да излекуват ХЦК. Нелекарствените подходи, включително интраартериални, лъчетерапевтични и системни терапии, имат за цел облекчаване на симптомите или забавяне на прогресията на заболяването. Лечението е сложно и изборът на терапевтичен подход се установява чрез мултидисциплинарен консенсус, включително и чрез център за чернодробна трансплантация.

РИСКОВИ ФАКТОРИ

Идентифицирани са множество рискови фактори за развитието на ХЦК, а общото между много от тях е увреждането на чернодробния паренхим, което води до цироза. Цирозата присъства при над 80% от пациентите. Пациентите с цироза от какъвто и да е произход са изложени на риск от развитие на ХЦК. Смята се, че до една трета от пациентите с цироза ще развият ХЦК през целия си живот, като годишната честота е приблизително 2% според дългосрочни проследяващи изследвания.

ХЦК също така до голяма степен е асоцииран с хронични инфекции като хепатит В и С. Хроничните инфекции на черния дроб, заедно с други свързани рискови фактори като консумация на алкохол, пушене на цигари, могат също да предразположат към по-висок риск от ХЦК. Пациентите с хронично възпаление на черния дроб, което може да е предизвикано от различни причинители, и пациентите с цироза имат повишен риск от развитие на този карцином. Влиянието на околната среда и експозицията на токсини също допринасят за развитието на ХЦК. Злоупотребата с алкохол, както и метаболитният синдром водят до трайни увреждания на черния дроб - стеатоза, стеатохепатит, цироза, а накрая и до ХЦК. Лечението на хроничен хепатит, метаболитен синдром и спирането на алкохола като начини за превенция за развитието на цироза може да намали шанса за развитието на ХЦК. Ваксинацията срещу хепатит В и скринингът за хепатит С могат да намалят честотата на този карцином в световен мащаб.

Инфекцията с хепатит С е свързана с риск от ХЦК, а карциномът се развива почти изключително при пациенти с хепатит С в напреднали стадии на чернодробна фиброза или цироза. Оценките за риска от развитие на ХЦК, след като е настъпила цироза, варират между 1 и 4% годишно. В САЩ хепатит С е причина за около една трета от случаите на ХЦК, докато успешното лечение намалява, но не премахва риска от ХЦК. Освен цироза други рискови фактори, които могат да съществуват едновременно при хора с хепатит С инфекция и са свързани с развитието на ХЦК, включват:

- **Генотип** – хепатит С генотип 1b в сравнение с генотипи 2a/c, въпреки че това наблюдение може да бъде повлияно от други фактори;
- **Вирусна коинфекция** (инфекция с хепатит В или човешки имунодефицитен вирус);
- Фактори, свързани с **начина на живот** (консумация на алкохол или тютюн);
- **Метаболитни фактори** - захарен диабет, затлъстяване.

ДИАГНОСТИКА

Диагнозата на ХЦК често изисква използването на един или повече образни методи. Целта е да се открият туморите, когато са ≤2см, за да са на разположение всички възможности за лечение. Петгодишният процент на оцеляване за пациентите, чиито

тумори са открити на ранен етап и които получават лечение, надвишава 70% (5). ХЦК може да бъде диагностициран чрез контрастно подобрена компютърна томография (КТ), магнитен резонанс (МРТ) или ултразвук (УЗ). При повечето пациенти с висок риск ХЦК често може да бъде диагностициран само чрез образни изследвания, като това премахва нуждата от биопсия. Тези случаи се категоризират като LR-5 в Системата за докладване и данни за образ на черния дроб (LI-RADS) за пациенти с висок риск. При пациент без висок риск лезия със същите характеристики би била описана като подозрителна за ХЦК, но обикновено се изисква биопсия за окончателна диагноза.

TNM система за стадиране

Предложени са няколко системи за стадийно класиране и прогностични оценки, за да се предскаже прогнозата при ХЦК, но нито една от тях не е приета универсално (6). Тези системи за стадийно класиране и прогностични оценки включват в различна степен няколко прогностични характеристики, които са важни за определяне на общата преживяемост:

- Тежест на основното чернодробно заболяване;
- Размер на тумора;
- Разпространение на тумора в съседни структури;
- Наличие или липса на метастази.

Стадиране на тумор, възел, метастаза (TNM)

Осмото издание на комбинираната система за стадиране TNM на Американския комитет по ракови заболявания (AJCC)/Съюз за международен контрол на рака (*фиг.1)* съдържа някои значителни

Хепатоцелуларен карцином: TNM стадиране според AJCC UICC 8-мо издание

Първичен тумор (T)

T категория	T критерии
Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
T0	Няма доказателство за първичен тумор
T1	Единствен тумор ≤ 2 см или > 2 см без съдова инвазия
T1a	Единствен тумор ≤ 2 cm
T1b	Единствен тумор > 2 см без васкуларна инвазия
T2	Единичен тумор > 2 см с васкуларна инвазия или няколко тумора, като нито един не е > 5 см
T3	Множество тумори, поне един от които е > 5 см
T4	Един тумор или няколко тумора с всякакъв размер, засягащи основен клон на порталната вена или чернодробната вена, или тумор(и) с директно навлизане в съседни органи, различни от жлъчния мехур, или с перфорация на висцералния перитонеум.

Регионални лимфни възли (N)

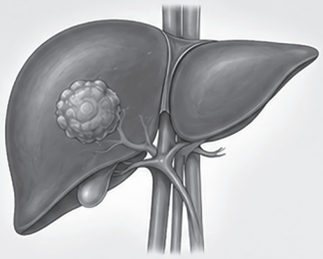
N категория	N критерии
Nx	Регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени
N0	Без метастази в регионалните лимфни възли
N1	Метастази в регионалните лимфни възли

Дистантни метастази (M)

M категория	M критерии
Mx	Не могат да бъдат оценени
M0	Без дистантни метастази
M1	Наличие на дистантни метастази

Прогностични стадийни групи

Когато T е:	... и N е:	... и M е:	Тогава стадийната група е:
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
Any T	N1	M0	IVA
Any T	Any N	M1	IVB



T – първичен тумор
N – регионални лимфни възли
M – дистантни метастази

TNM: *tumor, node, metastasis;* ***AJCC:*** *American Joint Committee on Cancer;* ***UICC:*** *Union for International Cancer Control.*

Фиг. 1. Хепатоцелуларен карцином: TNM стадиране според AJCC UICC 8-о издание

промени в класификацията на първичния тумор (T) спрямо предишната версия:

1. T1 е разделен на две подкатегории: **T1a** (единични тумори ≤2см) и **T1b** (единични тумори без съдова инвазия >2см);
2. T2 включва единичен тумор със съдова инвазия >2см или многобройни тумори, като нито един не е > 5см;
3. Предишната категория T3a (пациенти с многобройни тумори, като някой от тях е >5 см) се прекласифицира като **T3**, докато туморите, които преди са били класифицирани като T3b (единични или многобройни тумори от всякакъв размер, които засягат основна портална или чернодробна вена), сега се класифицират като **T4**, както и туморите с директна инвазия на съседни органи, различни от жлъчния мехур, или с перфорация на висцералния перитонеум.

ЦЕЛ

Целта на този научен обзор е да се подчертае нуждата от проучването на нови фармакотерапевтични възможности за лечението на ХЦК, тъй като наличните такива **не** могат значително да увеличат общата преживяемост при тази болест. Разглеждането на отделните видове терапии в зависимост от стадирането на пациентите с чернодробна цироза по Child-Pugh е първична цел на направения преглед. Дискутират се най-добрите възможни стратегии и подходи за лечението на пациентите в отделните стадии по Child-Pugh.

МЕТОДИ И МАТЕРИАЛИ

Проведено е структурирано литературно търсене на публикувани данни от клинични проучвания за хепатоцелуларен карцином в PUBMED, като се използваха следните ключови думи: *Hepatocellular carcinoma, unresectable hepatocellular carcinoma, systemic treatment, immunotherapy.* Анализът на данни обхваща периода 2009–2026 г. Подборът на проучванията също така беше ограничен до регистрационни проучвания, които са довели до одобрение на съответната терапия от страна на Американската агенция по храните и лекарствата (FDA).

РЕЗУЛТАТИ

През последното десетилетие терапевтичните възможности при лечението на онкологичните заболявания и в частност на хепатоцелуларния карцином се развиват с нарастващи темпове. Тези възможности изискват приложението на мултидисциплинарен подход при лечението и възстановяването на пациентите (7–8).

В научната литература методите за лечение се разделят в две големи групи - лекарствени и нелекарствени методи.

В сравнение с останалите терапевтични подходи хирургичната резекция представлява ефективен метод на лечение на хепатоцелуларния карцином, характеризиращ се с най-ниска честота на локални рецидиви и най-висока преживяемост (9). Хирургичните подходи за лечение на хепатоцелуларен карцином включват чернодробна резекция и чернодробна трансплантация. Като чернодробната трансплантация представлява единствената терапевтична стратегия, която едновременно осигурява радикално лечение на хепатоцелуларния карцином и елиминира подлежащото хронично чернодробно увреждане с канцерогенен потенциал (10).

Независимо от фаворизирането на хирургично лечение в глобален план се формират съществени регионални различия по отношение на показанията за този терапевтичен подход и неговото приложение. В страните от Западна Европа и Северна Америка се прилагат сравнително консервативни критерии за хирургична резекция, за разлика от азиатските страни, които допускат по-агресивен хирургичен подход и по-широки индикации за резекционно лечение (11).

Според Костадинов и кол., които анализират база данни на извършените чернодробни резекции за деветгодишен период (2014–2023 г.), лапароскопската чернодробна резекция е сигурна процедура при селектирани случаи и предоставя множество периоперативни ползи в сравнение с отворената хирургия (12).

Налични са и следните **нелекарствени терапевтични методи:**

1. Лечения насочени към черния дроб:

● Термична аблация (радиочестотна аблация **(RFA)**, микровълнова аблация **(MWA)** и **криоаблация**);

● Перкутанна аблация с етилов алкохол или оцетна киселина (рядко се използва, ако термичната аблация е налична);

● Нереверсивна електропорация, нетермична форма на аблация;

● Трансартериална хемоемболизация **(TACE)** и блендемболизация;

● Трансартериална радиоемболизация (**TARE**; наричана още радиоемболизация);

● Външна лъчелъчна терапия (**EBRT**), включително стереотактична телесна лъчетерапия (**SBRT**);

● Хепатална артериална инфузионна химиотерапия (**HAIC**; изисква специфичен експертен център).

2. Системни терапии, включително:

● Молекулярни **таргетни терапии**;

● **Имунотерапия** с използване на имунни чекпойнт инхибитори;

● **Химиотерапия** (рядко се използва, тъй като резултатите са по-добри с молекулярни таргетни терапии и имунотерапия).

3. Подходи, които комбинират лечение насочено към черния дроб и системни терапии

В този обзор ние ще се съсредоточим основно върху показанията за използване на системна терапия

ПОКАЗАНИЯ ЗА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

Системната терапия е подходяща опция за пациенти с авансирал, неоперабилен или метастатичен ХЦК, който не подлежи на локорегионална терапия, но те са с подходяща чернодробна функция (табл. 1) и адекватен статус на представяне (табл. 2). Насърчават се участия в клинични проучвания, когато са налични.

Класификация по сбор точки:

● **Клас А:** 5–6 точки

● **Клас В:** 7–9 точки

● **Клас С:** 10–15 точки

Първа линия терапия на пациенти с цироза CHILD-PUGH CLASS A

За повечето пациенти с представяне по скалата на Източната кооперативна онкологична група (ECOG) **по-малко от 2**, и не по-лошо от цироза **клас А по Child-Pugh** и които са без предишна трансплантация на черен дроб, се използват следните режими: Atezolizumab с bevacizumab, или tremelimumab с durvalumab, вместо други системни режими. Nivolumab с ipilimumab е приемлива алтернатива за пациенти с ECOG 0 и минимални придружаващи заболявания, но вероятно е свързана с повече токсичност в сравнение с другите режими. Изборът на терапия се базира основно на симптомите на пациента, придружаващите заболявания, скорост на прогресия на тумора и предпочитанията на лекуващия лекар.

Комбинацията на **atezolizumab** с **bevacizumab** е един от предпочитаните варианти за първоначална терапия при пациенти с авансирал, нерезектабилен или метастазирал ХЦК. Пациентите, които получават този режим, трябва да са преминали подходящо оценяване и лечение на варикозните вени на хранопровода през последните шест месеца поради риска от кървене с bevacizumab. В клинично проучване IMBrave 150, atezolizumab с bevacizumab подобри общата преживяемост в сравнение с sorafenib (14). Също така и поносимостта беше добра.

Въз основа на резултатите от клинични изпитвания в ранна фаза atezolizumab с bevacizumab (15) бяха оценени в отворено клинично изпитване фаза III (IMBrave 150) за първоначално лечение на аван-

Табл. 1. Класификация на пациентите с чернодробна цироза по Child-Pugh

Показател	**1 точка**	**2 точки**	**3 точки**
Билирубин (μmol/L)	< 34	35–51	> 51
Албумин (g/L)	> 35	28–35	< 28
Протромбинов индекс / INR	> 70% / < 1.6	40–70% / 1.6–2.0	< 40% / > 2.0
Енцефалопатия	Липсва	Дискретна	Изразена
Асцит	Липсва	Лесен контрол	Труден контрол

Табл. 2. Статус на представяне според Източната кооперативна онкологична група (ECOG) (13)

Performance status	**Definition**
0	Fully active; no performance restrictions.
1	Strenuous physical activity restricted; fully ambulatory and able to carry out light work.
2	Capable of all self-care but unable to carry out any work activities. Up and about >50% of waking hours.
3	Capable of only limited self-care; confined to bed or chair >50% of waking hours.
4	Completely disabled; cannot carry out any self-care; totally confined to bed or chair.

сирал HCC (14). В това изследване 501 пациенти преди това с нетретиран, авансирал нерезектабилен ХЦК и чернодробна цироза не по-тежка от клас А според Child-Pugh бяха случайно разпределени в съотношение 2:1 да получават или atezolizumab (1200 mg intravenous (IV) на всеки три седмици) с bevacizumab (15 mg/kg IV на всеки три седмици след atezolizumab), или sorafenib (400 mg два пъти дневно). Поради риска от кървене е извършена езофагогастродуоденоскопия (ЕГД) в рамките на шест месеца след започване на лечението и езофагеалните варици са третирани при необходимост. В изследването не са включвани пациенти, които са имали инфаркт или инсулт през последните три месеца и които са били на антикоагулантно лечение или са имали инфекция с хепатит С (HCV) или хепатит В (HBV). При последващ преглед на 16-ия месец комбинацията от atezolizumab с bevacizumab подобри общата преживяемост в сравнение с sorafenib (OS; средно 19,2 спрямо 13,4 месеца, изчислено съотношение Hazard risk (HR)**:** 0,66, 95% CI 0,52-0,85), преживяемост без прогресия (PFS; средно 6,9 спрямо 4,3 месеца, HR 0,65, 95% CI 0,53–0,81) и степента на обективен отговор (ORR; 30 спрямо 11 процента) (14). В последващ анализ устойчива обща преживяемост се наблюдава и при тези с частични отговори или стабилно заболяване, продължило повече от шест месеца (16). В анализа на резултатите, съобщени от пациентите в сравнение с sorafenib, комбинираната терапия забавя времето до влошаване на качеството на живот и намалява риска от влошаване поради симптоми, свързани с болестта (напр. анорексия, диария, умора, болка). Комбинацията от atezolizumab с bevacizumab е одобрена от FDA за лечението на възрастни пациенти с неоперабилен или метастатичен ХЦК, които не са получавали преди това системна терапия (17). Подкожната форма на atezolizumab (atezolizumab-hyaluronidase) в комбинация с bevacizumab също е одобрена в няколко страни, включително Съединените щати.

Tremelimumab с durvalumab. Комбинацията на tremelimumab с durvalumab е друга предпочитана опция за първоначално лечение при пациенти с авансирал неоперабилен или метастатичен ХЦК. В индуцирано трета фаза проучване режимът tremelimumab с durvalumab подобри общата преживяемост в сравнение с sorafenib и беше добре поносим (18). Този режим обикновено се предпочита при пациенти с минимално заболяване заради удобната схема на дозиране и неговата поносимост.

Nivolumab с ipilimumab. При пациенти с неоперабилен ХЦК и цироза не по-тежка от клас А на Child-Pugh, nivolumab с ipilimumab е приемлива алтернатива за първоначална терапия. В трета фаза на клинично изпитване този режим подобри общата преживяемост в сравнение със sorafenib или lenvatinib (19). Nivolumab с ipilimumab е подходящ при пациенти с добро общо състояние и минимални коморбидности поради токсичността, свързана с този режим, която се дължи на по-високите и повторни дози ipilimumab и по-ниската доза nivolumab. Комбинацията nivolumab с ipilimumab е одобрена от FDA за първоначалното лечение на възрастни пациенти с неоперабилен или метастатичен ХЦК (19).

Антиангиогенни средства

За пациенти с цироза не по-тежка от **клас А по Child-Pugh**, които избират първоначална терапия с антиангиогенен тирозиназен инхибитор (TKI), lenvatinib се препоръчва вместо sorafenib. **Lenvatinib** се понася по-добре особено по отношение на реакции по кожата на ръцете и краката, косопад, умора и липса на апетит, като е показал по-висок процент на честота на обективния отговор, по-дълго време до прогресия на тумора и сходна обща преживяемост в сравнение със sorafenib в рандомизираното проучване (REFLECT) (20). Lenvatinib е антиангиогенен TKI, който е една от опциите за първоначалното лечение на пациенти с авансирал неоперабилен или метастатичен ХЦК и цироза не по-лоша от клас А по Child-Pugh и които не са подходящи за или се очаква, че няма да понасят комбинирани схеми на лечение с имунотерапия. В едно рандомизирано проучване в сравнение със sorafenib, lenvatinib показва несъществено по-ниска или равна обща преживяемост, като постига по-висок общ отговор на лечението и забавя времето до прогресия.

Sorafenib е мултитаргетен антиангиогенен TKI, който представлява още една опция за първоначално лечение на пациенти с авансирал, нерезектабилен или метастатичен ХЦК и цироза не по-висока от клас А по Child-Pugh, които се очаква да не понасят комбинация от имунотерапевтични режими. В рандомизирани проучвания sorafenib подобрява общата преживяемост спрямо само най-добрата поддържаща грижа, както и спрямо химиотерапията. Въпреки това за предпочитане е lenvatinib, който се понася по-добре и осигурява подобна полза за общата преживяемост в сравнение със sorafenib. Той е също така по-ефективен от химиотерапията. В рандомизирано проучване фаза II с 52-ма пациенти с напреднал ХЦК, които не са били третирани преди това, sorafenib подобри общата преживяемост и прогресията на заболяването в сравнение с capecitabine (21).

Моноимунотерапия. Това е опция за пациенти с напреднал неоперабилен или метастатичен ХЦК, цироза не по-висока от клас А по Child-Pugh и без предишна анамнеза за чернодробна трансплантация, които не са подходящи за комбинирана терапия с atezolizumab и bevacizumab, или durvalumab с tremelimumab. Опциите за лечение включват durvalumab, pembrolizumab и tislelizumab. Всеки от тези медикаменти е подходящ, тъй като не са сравнявани директно в рандомизирани проучвания.

Повечето пациенти с напреднал неоперабилен или метастатичен ХЦК получават имунотерапия като част от лечението. За редките пациенти с дефицит в корекцията на несъответствия (dMMR)/висока микросателитна нестабилност (MSI-H), които прогресират след предишни системни терапии и не са получавали имунотерапия преди това, възможностите включват pembrolizumab или dostarlimab.

Pembrolizumab. В едно открито фаза II проучване (KEYNOTE-224), 51 пациенти с напреднал ХЦК и без предишна системна терапия бяха третирани с pembrolizumab. Степента на обективен отговор (ORR) беше 16%, а средната продължителност на отговора беше 16 месеца. Средната преживяемост без прогресия (PFS) и общата преживяемост (OS) беше съответно 4 и 17 месеца. Нямаше нови данни за токсичност, а най-честите свързани с лечението нежелани реакции бяха диария, умора, хипотиреоидизъм и миалгии. Един пациент почина от имуномедииран миокардит и хепатит.

Dostarlimab. Има ефективни и устойчиви терапевтични отговори и се понася добре при пациенти с авансирали или рецидивиращи dMMR/MSI-H солидни тумори. В открито проучване фаза I (GARNET) 347 пациенти с dMMR и MSI-H или полимераза епсилон-(POLE) променени солидни тумори бяха лекувани с dostarlimab. Сред 327 пациенти с тумори dMMR/MSI-H общият обективен отговор (ORR) беше 44%, включително пълна ремисия при 13%. Сред 144-ма пациенти с обективен отговор средната продължителност на отговора не беше достигната, като повечето пациенти (72%) показаха отговор, който продължи една година или повече. Средната PFS и OS бяха съответно седем месеца и не беше достигната. Сред 11 пациенти с POLE-променени солидни тумори ORR беше 55%. Средната PFS и OS бяха съответно 19 месеца и не бяха достигнати. Токсичността на dostarlimab беше в съответствие с тази на другите PD-1 и PD-L1 инхибитори, като не бяха отбелязани нови проблеми с безопасността. Той получи ускорено одобрение от FDA за лечението на възрастни пациенти с dMMR-рецидивиращи или напреднали солидни тумори, определени чрез одобрен от FDA имунохистологичен тест, които са авансирали по време на или след предишно лечение и нямат задоволителни алтернативни опции за лечение.

Втора линия терапия на пациенти с цироза CHILD-PUGH CLASS A

За пациенти с цироза не по-тежка от **клас А по Child-Pugh**, които прогресират при първоначалната системна терапия, изборът на втора линия на лечение обикновено се базира на предходните проведени терапии, както и на общото състояние и придружаващите заболявания на пациента. Оптималният подход не е установен и се препоръчва включване в клинични проучвания, когато е възможно.

Предишни режими, съдържащи имунотерапия:

За пациенти, които прогресират на първоначална терапия, съдържаща имунотерапия като например atezolizumab с bevacizumab, durvalumab с tremelimumab, nivolumab с ipilimumab или моноимунотерапия, се препоръчва вторичната терапия да е с lenvatinib вместо с други системни лекарства. Подходящи алтернативи включват cabozantinib, regorafenib, sorafenib, ramucirumab или nivolumab с ipilimumab (22). При пациенти с напреднал ХЦК, които прогресират при режими, съдържащи имунотерапия, рационалното използване на антиангиогенни агенти като втора линия терапия се основава на липсата на предишна експозиция на тези агенти, така че туморите трябва да са по-податливи на тази терапия.

Повечето наблюдателни проучвания при пациенти, които прогресират при лечение с atezolizumab с bevacizumab, подкрепят използването на второстепенен lenvatinib пред други антиангиогенни агенти, като това е свързано и с по-дълга обща преживяемост (23–25). Освен това в рандомизираното проучване (IMBrave251) при пациенти с метастатичен ХЦК, които прогресират след първоначална терапия с atezolizumab и bevacizumab, добавянето на atezolizumab към lenvatinib като втора линия терапия не дава допълнителна полза относно общата преживяемост (26).

Предишна монотерапия с антиангиогенен тирозин киназен инхибитор

За повечето пациенти с цироза не по-тежка от **клас А според Child-Pugh**, които прогресират при първоначална терапия с антиангиогенен тирозин киназен инхибитор като монотерапия, например lenvatinib или sorafenib, и които нямат предишна анамнеза за чернодробна трансплантация, се пре-

поръчва втората линия терапия да е с имунотерапия. Вариантите включват nivolumab с ipilimumab за пациенти с добро общо състояние и минимални коморбидности или pembrolizumab за тези, които се очаква, че няма да понесат потенциалните токсичности на nivolumab с ipilimumab. Имунотерапията предлага възможност за по-висока преживяемост и по-благоприятни профили на токсичност в сравнение с антиангиогенните агенти. При пациентите, които прогресират след първоначално лечение със sorafenib или lenvatinib и които не са подходящи за имунотерапия, опциите включват други антиангиогенни средства като regorafenib, cabozantinib или ramucirumab.

Пациенти с цироза CHILD-PUGH CLASS B

Имунотерапията е подходяща при пациенти с авансирал ХЦК и цироза **клас B по Child-Pugh** и с показатели за функционално състояние според Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) <2 и при които имаме минимални съпътстващи заболявания. Предлага се най-напред имунотерапия с моноагент вместо други системни лекарства. Имунотерапията обикновено е безопасна и може да постигне умерени обективни отговори и контрол на заболяването в тази група (27,28). Възможностите за моноимунотерапия са същите както при пациенти с Child-Pugh клас A (durvalumab, tislelizumab, pembrolizumab). Въпреки това моноимунотерапията обикновено е по-малко ефективна при пациенти с авансирал ХЦК и Child-Pugh клас B в сравнение с клас A (28).

Антиангиогенната терапия при пациенти с авансирал ХЦК и цироза Child-Pugh клас B е приемлива опция за инициална терапия. Въпреки че тези схеми са ефективни, стойностите на степента на обективния отговор са скромни, а от друга страна, антиангиогенните агенти може трудно да се понасят при тези пациенти.

Sorafenib при пациенти с цироза Child-Pugh клас B е ефективна инициална терапия, но може да бъде трудно поносима при пациенти, които вече са болни поради своето заболяване или други коморбидности. Има ограничени проучвания за ефективността на sorafenib при тези пациенти (29–30). В плацебо контролирано, фаза III проучване (SHARP) на пациенти с авансирал ХЦК (цироза клас A по Child-Pugh при 95%; цироза клас B по Child-Pugh при 5%) sorafenib подобри общата преживяемост (OS). Безопасността и ефективността на sorafenib при пациенти с повишени нива на трансаминази беше изследвана в подгрупов анализ на проучването SHARP (31). Пациентите с лека до умерена чернодробна дисфункция (≥1,8 пъти над горната граница на нормата) не показаха повишена хепатична или друга токсичност. Въпреки че средната OS беше по-ниска при пациенти с умерена чернодробна дисфункция, третирани със sorafenib или плацебо, средното време до прогресия на тумора (TTP) и OS фаворизираха групата със sorafenib независимо от нивата на трансаминазите. Проучването заключи, че sorafenib е безопасен и ефективен дори при пациенти с леко или умерено повишени базови нива на трансаминази и че чернодробната функция остава стабилна по време на терапията със sorafenib. Освен sorafenib други от антиангиогенните агенти също са били изследвани като regorafenib, cabozantinib и lenvatinib. При тази група ефективността им е умерена, но при тях е установена по-голяма токсичност.

При прогресия на пациентите с цироза клас B по Child-Pugh след лечение със sorafenib химиотерапията може да доведе до умерени отговори с ограничена полза за оцеляване, но това трябва да се прецени спрямо възможните токсичности и очакваната продължителност на живота. При пациентите с добро общо състояние и минимални придружаващи заболявания, вариантите за химиотерапия включват gemcitabine с oxaliplatin (GEMOX) и FOLFOX.

Пациенти с цироза CHILD-PUGH CLASS C

Палиативните грижи са подходящи за пациенти с цироза от клас C според Child-Pugh и с лошо функционално състояние - 3 до 4 съгласно Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), и/или със значителни придружаващи заболявания. Повечето пациенти с цироза от клас C имат инсуфициентна чернодробна функция, за да може да се толерира приложението на системна терапия. Освен това системната терапия вероятно няма да им донесе полза поради ограничената им обща преживяемост (OS) (32,33).

Sorafenib е малко вероятно да е полезен за пациенти с цироза от клас C. Например в ретроспективно проучване на 59 пациенти с ХЦК средната обща преживяемост при терапия със sorafenib за тези с цироза клас A, B и C е била съответно осем, четири и два месеца (29).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Системната терапия е подходящ вариант за пациенти с авансирал нерезектабилен или метастатичен ХЦК, които не могат да се третират с куративна или локорегионална терапия, с достатъчно добро общо състояние и подходяща функция на черния дроб. При пациенти с цироза Child-Pugh A и ECOG ≤2, се препоръчва комбинацията от atezolizumab с bevacizumab или tremelimumab с durvalumab вместо

други системни режими. Nivolumab с ipilimumab е приемлива алтернатива за пациенти с ECOG статус на представяне 0 и минимални коморбидности, но вероятно е свързана с повече токсичност в сравнение с другите режими. Всички тези режими подобриха общата преживяемост в сравнение с антиангиогенните агенти в отделни фаза III проучвания. За пациенти с цироза не по-тежка от клас A по Child-Pugh изборът на втора линия терапия се базира на предишното лечение, както и на общото състояние на пациента и неговата коморбидност. Оптималният подход не е установен и се препоръчва участие в клинични изпитвания, когато са налични. За пациенти, които прогресират при първоначална терапия съдържаща имунотерапия (например atezolizumab с bevacizumab, durvalumab с tremelimumab, nivolumab с ipilimumab или моноимунотерапия), се препоръчва втората линия на терапия да е с lenvatinib вместо други системни агенти.

При пациенти с цироза Child-Pugh B, ECOG статус на представяне <2 и минимална коморбидност първоначалното лечение е моноимунотерапия (durvalumab, tislelizumab или pembrolizumab) вместо други системни агенти. Моноимунотерапията обикновено е безопасна и предлага умерено ниво на отговора и контрола над заболяването. Антиангиогенната терапия е подходяща алтернатива, която е ефективна, но тези медикаменти може да са трудни за понасяне при тези пациенти.

При пациентите с цироза клас C по Child-Pugh и лошо функционално състояние (ECOG 3 до 4) и/или значителни коморбидности палиативните грижи остават единствената опция.

Благодарности

Това изследване е част от Националния план за възстановяване и устойчивост на Република България, Компонент „Иновативна България“, Инвестиция 1 „Програма за ускоряване на икономическото възстановяване и трансформация чрез наука и иновации“, Процедура чрез директно предоставяне на безвъзмездна финансова помощ „Създаване на мрежа от изследователски висши училища в България“, Проект № BG-RRP-2.004-0006-C02 „Развитие на научните изследвания и иновациите в Тракийския университет в услуга на здравето и устойчивото благосъстояние“.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ganne-Carrié N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. J Hepatol. 2019;70(2):284-93. doi:10.1016/j.jhep.2018.10.008.
2. Mahmud N, Fricker Z, Hubbard RA, Ioannou GN, Lewis JD, Taddei TH, et al. Risk prediction models for post-operative mortality in patients with cirrhosis. Hepatology. 2021;73(1):204-18. doi:10.1002/hep.31558.
3. Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2019;380(15):1450-62. doi:10.1056/NEJMra1713263.
4. Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. J Hepatol. 2013;58(4):724-9. doi:10.1016/j.jhep.2012.11.009.
5. Wolf E, Rich NE, Marrero JA, Parikh ND, Singal AG. Use of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2021;73(2):713-25. doi:10.1002/hep.31309.
6. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2000;31(4):840-5. doi:10.1053/he.2000.5628.
7. Ценов С, Радева-Илиева М, Григоров Е. Настояще и бъдеще на таргетните терапии в онкологията. Българско списание за обществено здраве. 2023;15(3):6-15.
8. Angelov K, Stoyanova S, Yordanov E, Parvova I, Khayat N, Sharkov A, et al. Novelties in locoregional, systemic and multimodal treatment of primary malignant liver tumors. Acta Med Bulg. 2026;53(Suppl 1):206-15. doi:10.2478/AMB-2026-0032.
9. Park MS, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: an expert consensus-based practical recommendation from the Korean Liver Cancer Association. J Liver Cancer. 2025;25(2):140-59. doi:10.17998/jlc.2025.08.05.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2025;82(2):315-74. doi:10.1016/j.jhep.2024.08.028.
11. Takamoto T, Mihara Y, Nishioka Y, Ichida A, Kawaguchi Y, Akamatsu N, et al. Surgical treatment for hepatocellular carcinoma in era of multidisciplinary strategies. Int J Clin Oncol. 2025;30(3):417-26. doi:10.1007/s10147-025-02703-7.
12. Костадинов Р, Михайлов В, Тричков Ц, Владов Н. Предимства на лапароскопския подход в чернодробната хирургия: периоперативни и дългосрочни резултати. Хирургия. 2025;89(2):1-33. doi:10.5281/zenodo.15582022.
13. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-55.
14. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2022;76(4):862-73. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.030.
15. Lee MS, Ryoo BY, Hsu CH, Numata K, Stein S, Verret W, et al.; GO30140 investigators. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study.

Lancet Oncol. 2020;21(6):808-20. doi:10.1016/S1470-2045(20)30156-X.
16. Shen YC, Liu TH, Nicholas A, Soyama A, Yuan CT, Chen TC, et al. Clinical outcomes and histologic findings of patients with hepatocellular carcinoma with durable partial response or durable stable disease after receiving atezolizumab plus bevacizumab. J Clin Oncol. 2024;42(34):4060-70. doi:10.1200/JCO.24.00645.
17. National Library of Medicine. DailyMed: drug information (Internet). Bethesda (MD): National Library of Medicine. Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm
18. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al.; HIMALAYA Investigators. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. NEJM Evid. 2022;1(8):EVIDoa2100070. doi:10.1056/EVIDoa2100070.
19. Yau T, Galle PR, Decaens T, Sangro B, Qin S, da Fonseca LG, et al.; CheckMate 9DW investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2025;405(10492):1851-64. doi:10.1016/S0140-6736(25)00403-9.
20. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2018;391(10126):1163-73. doi:10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
21. Abdel-Rahman O, Abdel-Wahab M, Shaker M, Abdel-Wahab S, Elbassiony M, Ellithy M. Sorafenib versus capecitabine in the management of advanced hepatocellular carcinoma. Med Oncol. 2013;30(3):655. doi:10.1007/s12032-013-0655-z.
22. Alden SL, Lim M, Kao C, Shu D, Singal AG, Noonan A, et al. Salvage ipilimumab plus nivolumab after anti-PD-1/PD-L1 therapy in advanced hepatocellular carcinoma. Cancer Res Commun. 2023;3(7):1312-7. doi:10.1158/2767-9764.CRC-23-0072.
23. Yano S, Kawaoka T, Yamasaki S, Johira Y, Kosaka M, Shirane Y, et al. Therapeutic efficacy and safety of lenvatinib after atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma. Cancers (Basel). 2023;15(22):5406. doi:10.3390/cancers15225406.
24. Persano M, Rimini M, Tada T, Suda G, Shimose S, Kudo M, et al. Sequential therapies after atezolizumab plus bevacizumab or lenvatinib first-line treatments in hepatocellular carcinoma patients. Eur J Cancer. 2023;189:112933. doi:10.1016/j.ejca.2023.05.021.
25. Wu M, Fulgenzi CAM, D'Alessio A, et al. Second-line treatment patterns and outcomes in advanced HCC after progression on atezolizumab/bevacizumab. JHEP Rep. 2025;7(2):101232. doi:10.1016/j.jhepr.2024.101232.
26. Vogel A, Borbath I, Chiluveru S, Chon HJ, Feng YH, Irahara N, et al. IMbrave251: final analysis of atezolizumab (atezo) + lenvatinib (lenva) or sorafenib (sora) vs lenva or sora alone in locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma (LA/mHCC) previously treated with atezo and bevacizumab (bev). J Clin Oncol. 2026;44(16 Suppl):4002. doi:10.1200/JCO.2026.44.16_suppl.4002.
27. Choi WM, Lee D, Shim JH, Kim KM, Lim YS, Lee HC, et al. Effectiveness and safety of nivolumab in Child-Pugh B patients with hepatocellular carcinoma: a real-world cohort study. Cancers (Basel). 2020;12(7):1968. doi:10.3390/cancers12071968.
28. Xie E, Yeo YH, Scheiner B, et al. Immune checkpoint inhibitors for Child-Pugh class B advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol. 2023;9(10):1423-31. doi:10.1001/jamaoncol.2023.3284.
29. Pinter M, Sieghart W, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, Königsberg R, et al. Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis. Oncologist. 2009;14(1):70-6. doi:10.1634/theoncologist.2008-0191.
30. Abou-Alfa GK, Amadori D, Santoro A, Figer A, De Greve J, Lathia C, et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B cirrhosis. Gastrointest Cancer Res. 2011;4(2):40-4.
31. Raoul JL, Bruix J, Greten TF, Sherman M, Mazzaferro V, Hilgard P, et al. Relationship between baseline hepatic status and outcome, and effect of sorafenib on liver function: SHARP trial subanalyses. J Hepatol. 2012;56(5):1080-8. doi:10.1016/j.jhep.2011.12.009.
32. Lencioni R, Kudo M, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, Dagher L, et al. First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafeNib) non-interventional study. Int J Clin Pract. 2012;66(7):675-83. doi:10.1111/j.1742-1241.2012.02940.x.
33. Giannini EG, Farinati F, Ciccarese F, Pecorelli A, Rapaccini GL, Di Marco M, et al.; Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) group. Prognosis of untreated hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2015;61(1):184-90. doi:10.1002/hep.27443.

Адрес за кореспонденция:
Крум Кафеджийски
Тракийски университет
ул. „Армейска“ 9
Стара Загора, 6000
e-mail: krum.kafedziiski@trakia-uni.bg

ORCID: 0000-0002-4731-9508