

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-17>

Цитирование: Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В. и соавт. Злокачественные опухоли печени и желчевыводящей системы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):358–403.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ

Коллектив авторов: Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., Ледин Е.В., Медведева Б.М., Моисеенко Ф.В., Мороз Е.А., Петкау В.В., Погребняков И.В., Покатаев И.А.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, цирроз печени, ВСЛС, ТАХЭ, РЧА, абляция, иммунотерапия, атезолизумаб, бевацизумаб, сорафениб, регорафениб, ленватиниб, кабозантиниб, рамуцирумаб, ниволумаб, ипилимумаб, тремелиумаб, АФП; рак билиарного тракта, холангиокарцинома, рак желчного пузыря, химиотерапия, химиолучевая терапия, СА19-9, дурвалумаб, пембролизумаб

1. КОДИРОВАНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ ПО МКБ-10

Злокачественное новообразование печени и внутripеченочных желчных протоков (C22) кодируются по МКБ-10:

- C22.0 Гепатоцеллюлярный рак
- C22.1 Холангиокарцинома внутripеченочная
- C22.2 Гепатобластома
- C22.3 Ангиосаркома печени
- C22.4 Другие саркомы печени
- C22.7 Другие уточненные раки печени
- C22.8 Злокачественное новообразование печени неуточненное
- C22.9 Злокачественное новообразование печени неуточненное, первичное или вторичное

Злокачественные первичные опухоли печени — группа заболеваний, развивающихся из компонентов паренхимы печени. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) составляет около 85% случаев и представляет собой злокачественную опухоль печени, развивающуюся из гепатоцитов. Существенно реже (до 15%) встречаются внутripеченочные холангиокарциномы, опухоли из эпителия внутripеченочных желчных протоков, а также комбинированная гепатохолангиокарцинома (кГХК). Крайне редко встречаются опухоли

мезенхимального происхождения — саркомы и их клинически более благоприятный вариант — гемангиоэндотелиомы.

Первичный рак печени (ПРП) часто манифестирует мультифокальным поражением печени, возможны комбинации различных его вариантов. Описаны случаи синхронного и метасинхронного ГЦР и внутривнутрипеченочной холангиокарциномы.

Для ГЦР и внутривнутрипеченочной холангиокарциномы основными факторами риска являются вирусные гепатиты и холангиты, цирроз печени различной этиологии. Реже — до 10% случаев, как для ГЦР, так и для большинства редких злокачественных заболеваний печени (фиброламеллярная карцинома (ФЛК), эпителиоидной гемангиоэндотелиомы, сарком, нейроэндокринных опухолей) каких-либо значимых предрасполагающих факторов риска развития опухоли выявить не удастся. Значение фоновой печеночной патологии определяется «конкуренцией» опухолевого и неопухолевого заболеваний (чаще цирроза) печени за функциональные резервы органа, при внутривнутрипеченочном распространении и/или замещении опухолью печеночной паренхимы, влияющем на возможность лечения в целом и лекарственной терапии в частности.

Алгоритм уточняющей диагностики при выявлении объемного образования в печени представлен на рис. 1.

2. КЛАССИФИКАЦИИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ ГЦР

2.1. Общие принципы стадирования и классификации ГЦР

Для стадирования ГЦР применяется 8 редакция классификации TNM AJCC/UICC, которая имеет более формальное значение, а также Барселонская система стадирования ГЦР (BCLC) (рис 2), которая учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояние печени, объективное состояние больного и предполагаемую эффективность лечения.

Классификация TNM/AJCC (8-й пересмотр, 2017 г)

Гепатоцеллюлярный рак

Первичная опухоль (T)

- Tx — оценить первичную опухоль невозможно;
- T0 — признаков первичной опухоли нет;
- T1a — одиночная опухоль < 2 см в наибольшем измерении, с сосудистой инвазией или без нее;
- T1b — одиночная опухоль > 2 см в наибольшем измерении, без сосудистой инвазии;
- T2 — одиночная опухоль с сосудистой инвазией > 2 см или множественные опухоли не более 5 см в наибольшем измерении;
- T3 — множественные опухоли, одна из которых > 5 см в наибольшем измерении;
- T4 — одиночная или множественные опухоли любого размера с прорастанием в крупную ветвь воротной вены либо в печеночную вену, либо прорастание

в соседние органы, включая диафрагму (кроме желчного пузыря), или прорастающие висцеральную брюшину.

Регионарные лимфоузлы (N)

Регионарные лимфатические узлы — лимфатические узлы ворот печени в печеночно-двенадцатиперстной связке.

- Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;
- N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
- N1 — имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.

Отдаленные метастазы (M)

- Mx — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;
- M0 — отдаленных метастазов нет;
- M1 — имеются отдаленные метастазы;

pTNM — патогистологическая классификация

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

G — гистопатологическая дифференцировка

- Gx — степень дифференцировки не может быть установлена;
- G1 — высокая степень дифференцировки;
- G2 — средняя степень дифференцировки;
- G3 — низкая степень дифференцировки;
- G4 — недифференцированные опухоли.

Таблица 1. Группировка по стадиям ГЦР (AJCC)

Стадия	T	N	M
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IVA	Любое значение T	N1	M0
IVB	Любое значение T	Любое значение N	M1

Классификация BCLC (рис. 2) обладает высокой прогностической значимостью и предлагает алгоритм лечения в зависимости от распространенности опухолевого процесса, функционального состояния печени и объективного состояния больного. В рамках этой

классификации возможна миграция стадии как в сторону повышения (прогрессирование опухоли, ухудшение функции печени, ухудшение объективного статуса больного), так и понижения (эффективное лечение). Прогностическая значимость ГЦР сохраняется безотносительно наличия/отсутствия цирроза печени, а термин «сохранная функция печени» обозначает степень нарушения функций печени в пределах оценки по классификации Child–Turcotte–Pugh (СТР) A-B < 8 баллов. При изменении стадии необходимо повторное определение дальнейшей тактики лечения.

Самая ранняя стадия (BCLC 0) — солитарная опухоль менее 2 см в диаметре при сохранной функции печени.

Ранняя стадия (BCLC A) — солитарная опухоль печени любого размера или не более 3 узлов максимальным размером до 3 см, не распространяющаяся на магистральные сосуды печени, соседние анатомические структуры, без опухолеспецифических жалоб, при удовлетворительном объективном состоянии (ECOG 0 баллов) и сохранной функции печени.

Промежуточная стадия (BCLC B) — изолированное бессимптомное множественное опухолевое поражение печени без макрососудистой инвазии, у больных в удовлетворительном состоянии (ECOG 0 баллов) при сохранной функции печени. Эта стадия разделена на три подгруппы:

B1 — ограниченное внутripеченочное узловое поражение, соответствующее «критериям до 7» (сумма числа узлов и диаметра наиболее крупного узла не должна превышать 7) и имеющее перспективы радикального лечения в виде трансплантации печени или резекции печени (при уменьшении стадии до BCLC A или BCLC 0 в результате эффективного регионарного лечения);

B2 — ограниченное внутripеченочное многоузловое поражение, выходящее за «критерии до 7», при четко определяемых узлах и возможном селективном доступе к питающим их сосудам для последующего регионарного лечения;

B3 — диффузно-инфильтративное или многоочаговое билобарное поражение печени.

Распространенная стадия (BCLC C) — объективное состояние пациента ECOG 0–2 балла, опухоль любого размера в сочетании или без инвазии магистральных печеночных сосудов и/или с внепеченочным распространением и при сохранной функции печени.

Терминальная стадия (BCLC D) — случаи заболевания с неудовлетворительным объективным состоянием (опухоль/цирроз), декомпенсированной функцией печени (СТР B/C $\geq$ 8 баллов).

2.2. Группы высокого риска развития ГЦР и особенности диагностики

В группу высокого (> 1,5% за год наблюдения) риска развития ГЦР входят больные циррозом печени любой этиологии, носители вируса гепатита В, лица с семейным анамнезом ГЦР (для азиатов — мужчины старше 40 лет и женщины старше 50 лет); для них

необходимо регулярное (каждые 6 мес.) УЗИ печени и одновременное определение уровня АФП плазмы. По данным разных исследований, уровень АФП считается позитивным при значении > 100 нг/мл или при увеличении на 7 нг/мл/мес. по результатам трехкратного ежемесячного измерения.

При АФП > 20 нг/мл пациенту из группы высокого риска развития ГЦР должны быть выполнена мультифазная контрастная КТ или контрастная МРТ брюшной полости независимо от результатов УЗИ печени. При выявленной очаговой патологии печени уровень АФП не влияет на дальнейший диагностический поиск.

Пациентам, находящимся в «листе ожидания» трансплантации печени, рекомендуется мультифазная контрастная КТ или контрастная МРТ брюшной полости не реже 1 раза в 3 месяца с целью раннего выявления ГЦР и своевременного проведения бридж-терапии.

Алгоритм обследования зависит от размеров образования в печени, наличия/отсутствия цирроза. Поскольку риск развития ГЦР коррелирует с длительностью существования и выраженностью цирроза печени, при длительном наблюдении за пациентами из группы риска при циррозе печени с признаками портальной гипертензии следует отдавать предпочтение ежегодной мультифазной МРТ (или КТ) с контрастным усилением.

2.3. Особенности диагностического алгоритма при ПРП

Общие подходы к уточняющей диагностике при выявлении опухоли в печени представлены на рис. 1.

2.3.1. Общие принципы диагностики

Обследование направлено на уточнение гистологического варианта и распространенности опухолевого процесса, выраженности фоновой патологии печени и ее осложнений, объема и возможности проведения оптимального противоопухолевого лечения с учетом объективного состояния пациента и сопутствующей патологии. При наличии абсолютных противопоказаний к противоопухолевому лечению объем обследования определяется целями симптоматической терапии. Выявленные образования следует дифференцировать между печеночно-клеточным раком, холангиокарциномой, гепато-холангиокарциномой, а также вторичным поражением печени.

В диагностический поиск входят:

- сбор жалоб и анамнеза, уточнение наличия факторов риска развития ГЦР и холангиокарциномы;
- врачебный осмотр, определение объективного статуса пациента по шкале ECOG;
- лабораторная диагностика: клинический анализ крови (включая количество тромбоцитов), биохимический анализ крови (включая концентрацию альбумина и электролитов), коагулограмма (протромбиновое время и/или МНО), общий анализ мочи;
- определение опухолевых маркеров АФП, СА19-9, РЭА;
- панель вирусных гепатитов;

- определяется на основании анамнеза, консультации инфекциониста или гастроэнтеролога
- оценка функционального статуса печени (при ГЦР по шкале CTP, ALBI, MELD);
- определение фоновой патологии печени (развернутый диагноз, если присутствует, оценка выраженности, прогноза для жизни);
- учевая диагностика распространенности опухолевого процесса;
- морфологическое подтверждение диагноза (при циррозе печени возможна клинко-рентгенологическая диагностика);
- ЭГДС: наличие/степень варикозного расширения вен пищевода/желудка, эрозивно-язвенных изменений слизистой.

2.3.2. Оценка функционального статуса печени

Тяжесть поражения печени оценивается на основании:

- состояния белково-синтетической, детоксикационной и экскреторной функции печени;
- выраженности портальной гипертензии.

Белково-синтетическая, детоксикационная и экскреторная функции печени, как правило, коррелируют между собой, при условии адекватного желчеотведения. В клинической практике для оценки белково-синтетической функции используют 3 основные шкалы оценки Child–Pugh (табл. 2), MELD и ALBI.

Для оценки функционального состояния печени у больных ГЦК и выбора возможных вариантов противоопухолевого лечения предлагается выделять функциональный резерв печени как оптимальный, субоптимальный, ограниченный и плохой.

Оптимальный резерв печени:

- класс A [5 баллов] по Чайлд–Пью;
- ALBI 1 балл;
- ранее не было признаков декомпенсации печени;
- получает этиотропное лечение (при необходимости);
- индекс MELD ≤ 9 баллов;
- нет клинически значимой портальной гипертензии.

Субоптимальный резерв печени:

- класс A [5 баллов (после рекомпенсации) или 6 баллов] по Чайлд–Пью;
- ALBI 1 или 2a балл.

Ограниченный резерв печени:

- класс B [7 баллов] по Чайлд–Пью;
- общий билирубин < 3 мг/дл;
- МНО < 1.7 ;
- ALBI 2b или 3 балла;
- нет асцита и явной энцефалопатии.

Плохой резерв печени

- класс В [8–9 баллов] или С по Чайлд–Пью;
- ALBI 3 балла;
- клинически значимая портальная гипертензия (асцит, энцефалопатия, ВРВП 2–3 ст.).

Клинически значимая портальная гипертензия определяется как:

- наличие асцита, варикозно расширенных вен пищевода и/или желудка, печеночной энцефалопатии

или

- плотность печени (эластометрия, FIBROSCAN) ≥ 25 кПа

или

- плотность печени (эластометрия, FIBROSCAN) 20–25 кПа и тромбоциты $< 150k$

или

- плотность печени (эластометрия, FIBROSCAN) 15–20 кПа и тромбоциты $< 110k$.

Таблица 1. Классификация Child–Turcotte–Pugh (СТР) для оценки функции 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)	$> 3,5$ (или > 35 г/л)	2,8–3,5 (или 28–35 г/л)	$< 2,8$ (или < 28 г/л)
Увеличение протромбинового времени (выше нормы 12–16 сек.) или	+ 1–4 сек.	+ 4–6 сек.	$> + 6$ сек.
МНО	$< 1,7$	1,7–2,3	$> 2,3$
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)

По шкале СТР 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 СТР класса А, В и С соответственно.

Коэффициент ALBI — класс нарушения функции печени, рассчитывается по формуле:

$$[\log_{10} \text{bilirubin } (\mu\text{mol/L}) \times 0.66 + [\text{albumin } (\text{g/L}) \times -0.085];$$

Онлайн калькулятор <https://www.mdapp.co/albi-score-calculator-albumin-bilirubin-grade-for-hepatocellular-carcinoma-620/>.

Коэффициент ALBI выделяет 4 категории нарушений функции печени: степень 1 ($\text{ALBI score} \leq - 2.60$), степень 2a ($- 2.60 < \text{ALBI score} < - 2.27$), степень 2b ($- 2.27 \leq \text{ALBI score} \leq - 1.39$), и степень 3 ($- 1.39 < \text{ALBI score}$) (Hiraoka, A. et al. Liver Cancer 6, 325–336 (2017)).

MELD (модель терминальной стадии заболевания печени) — это балльная система для оценки тяжести хронического заболевания печени (онлайн калькулятор <https://medicalc.pro/meld>). Рассчитывается на основании показателей креатинина (мкмоль/л), общего билирубина (мкмоль/л), МНО и натрия плазмы (ммоль/л).

2.3.3. Лучевая диагностика опухолей печени

- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза; обязательно изучение кровотока в бассейне воротной вены;
- рентгенография органов грудной клетки при невозможности выполнения КТ грудной клетки;
- мультифазная контрастная МРТ и/или КТ органов брюшной полости; обязательная оценка воротной вены, НПВ, печеночных вен на предмет тромбоза (опухолевого/неопухолевого);
- КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием (для оценки распространенности опухолевого процесса);
- КТ-ангиография печени применяется в сложных случаях при планировании хирургического лечения.
- Плоскодетекторная компьютерная томография печени (ПДКТ) — артериогепатикография как составная вводная диагностическая часть (химио-) эмболизации опухолевых очагов печени может применяться для уточняющей диагностики у пациентов, являющихся кандидатами для локорегионарного лечения в том случае, если у них имеются противопоказания к проведению МРТ, или в том случае, если данных, полученных при мультиспиральной КТ и МРТ, недостаточно для точной постановки диагноза;
- ПЭТ-КТ может быть эффективна для выявления внепеченочных метастазов (с ^{18}F -холином и ^{18}F -ФДГ). ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ обладает низкой чувствительностью и специфичностью при ГЦР, но позволяет идентифицировать небольшие (до 1 см) узловые формы холангиокарцином; обладает низкой чувствительностью для диагностики склерозирующих/инфильтративных форм опухолей желчных протоков;
- остеосцинтиграфия проводится при подозрении на метастатическое поражение скелета;
- МРТ или КТ головного мозга с в/в контрастированием применяется при симптомах очагового поражения.

КТ и МРТ с в/в контрастированием играют важную роль в диагностике ГЦР и, в отличие от большинства солидных опухолей, диагноз ГЦР может быть установлен на основании его характерных рентгенологических признаков, без подтверждающей биопсии согласно алгоритму системы LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) (рисунки А, В, С, D, см. приложение 1).

Рекомендуемый базовый протокол КТ/МРТ описания печени у пациентов с подозрением на ГЦР включает детальное описание и трактовку выявляемых изменений (табл. 2), что позволяет клиницисту получить максимально информативное отражение распространенности процесса, его биологических характеристик, что имеет важное прогностическое значение.

Таблица 2. Рекомендуемый базовый протокол КТ/МРТ описания печени у пациентов с подозрением на ГЦР

Качество исследования	• Адекватное • Неадекватное (артефакты, пациент не мог задерживать дыхание и пр.)
Структура паренхимы печени	• Однородная • Неоднородная (жировая дистрофия, цирроз, гемохроматоз и пр.)
Размеры печени	• Не увеличены • Увеличены (указать размеры)
Очаговые изменения	• Не выявлены • Выявлены (указать количество)
Количество очагов	• Единичные (менее 6 шт) • Множественные (более 6 шт)
Локализация	Указать сегмент (ы)
Размер	Указать размер (если множественные, то у 5 наиболее крупных)
Характер контрастирования	• Непериферическое накопление контрастного препарата в ранние фазы исследования и периферическое вымывание в поздние фазы исследования (характерно для ГЦР) • Центростремительный характер контрастирования (характерно для холангиокарциномы (ХК))
Вспомогательные семиотические признаки ГЦР	• Наличие капсулы • Мозаичная структура • Внутритрофолевый жир • Геморрагические включения • «Узел в узле»
Тромбоз воротной вены и ее ветвей	• Нет • Да (опухолевый или неопухолевый)
Тромбоз печеночных вен, НПВ	• Нет • Да (опухолевый или неопухолевый)
Холангиоэктазия	• Нет • Да (указать уровень блока)
Присутствие спутанных очагов вокруг основного узла	• Нет • Да (указать размер, количество)
Косвенные МР-признаки микрососудистой инвазии (МРТ с пр-мовистом + DWI)	• Нет • Да (указать размер области поражения)
Увеличенные лимфатические узлы в воротах печени	• Нет • Да (указать размер, количество)
Косвенные признаки портальной гипертензии	• Спленомегалия • Варикозное расширение вен пищевода, желудка • Наличие портосистемных коллатералей • Обструкция воротной вены • Асцит • Кавернозная трансформация воротной вены

2.3.4. Морфологическое подтверждение диагноза

Пункционная биопсия опухоли выполняется в случае выявления любого опухолевого образования в печени при подозрении на злокачественную природу. При технической невозможности/противопоказаниях или отказе пациента от морфологической верификации диагноза следует предпринять дополнительный диагностический поиск с учетом рекомендаций врачебного консилиума. Решение об отказе от биопсии, установлении диагноза ГЦР на основании клинических и рентгенологических (мультифазная контрастная КТ и МРТ печени; LR-4, LR-5, LR-TIV — см. приложение 1) данных должно приниматься на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме с участием высококвалифицированного рентгенолога, имеющего опыт диагностики опухолей печени. Морфологическая верификация не обязательна при планируемом хирургическом лечении ПРП или обоснованном отказе мультидисциплинарного консилиума от специального противоопухолевого лечения.

При верификации опухоли в печени предпочтительна инцизионная (сог-) биопсия. ИГХ маркеры для подтверждения злокачественной природы опухоли — позитивная экспрессия двух из трех маркеров (глутамин синтетаза, глипикан 3 и HSP70) с дополнительными ИГХ-маркерами — цитокератином 19 и CD34. При формировании патоморфологического диагноза ПРП указывается степень дифференцировки (G1–G4) и наличие/отсутствие ангиолимфатической инвазии.

В результате обследования должна быть определена стадия опухолевого процесса согласно принятым классификациям TNM (8 пересмотра)/AJCC для внутripеченочной холангиокарциномы и BCLC (рис. 2) для ГЦР, определен функциональный класс печени по CTP, сформулированы показания/противопоказания к противоопухолевому лечению, необходимость и объем терапии фоновой патологии печени.

3. ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ (ПРП)

План лечения ПРП учитывает наличие и степень выраженности цирроза, распространенность опухолевого процесса, функциональные резервы печени, объективное состояние больного, прогноз основного и фонового заболеваний печени, а также сопутствующую патологию и пожелания пациента. Наилучшие результаты лечения могут быть получены при обсуждении результатов диагностики и определении плана лечения мультидисциплинарной группой на базе специализированного центра.

3.1. Гепатоцеллюлярный рак

3.1.1. Хирургическое лечение и локальная терапия

Алгоритм выбора варианта локального вида лечения раннего ГЦР (классификация BCLC) представлен на рис. 3

3.1.1.1. Резекция печени

Резекция печени с достижением R0 – метод выбора лечения раннего (BCLC 0-A) ГЦР без сопутствующего цирроза печени. Резекция возможна и у больных с циррозом при сохранной функции печени, нормальном уровне билирубина и без признаков портальной гипертензии. Конкурирующим методом лечения очень раннего рака (стадия BCLC 0) является абляция.

3.1.1.2. Ортотопическая/родственная трансплантация печени

Метод выбора лечения раннего ГЦР (BCLC 0/A) в случаях, не подходящих для резекции, ГЦР стадии BCLC B1, а также при декомпенсированном (СР В/С) циррозе печени с учетом принятых критериев трансплантации печени (ТП). При определении показаний к ТП, как правило, используются «Миланские критерии»: размер единственной опухоли не более 5 см или наличие в печени до 3 очагов с диаметром наибольшего узла не более 3 см без инвазии в сосуды. Пациенты, ожидающие ТП, могут получать как неоадьювантное, так и иное противоопухолевое лечение (bridge-терапия или терапия «ожидания»), в том числе абляцию, химиоэмболизацию, резекцию печени и/или системное лечение. При успешном лечении ГЦР, исходно не подходящего под критерии ТП, при рентгенологически подтвержденном «понижении» стадии (down-staging) до принятых критериев ТП возможна трансплантация.

3.1.1.3. Абляция

Энергетическая абляция является основным методом радикального лечения солитарных опухолей диаметром до 2 см (стадия BCLC 0) у пациентов, не являющихся кандидатами для ТП. Абляция показана как радикальный метод лечения солитарной опухоли диаметром более 2 см (стадия BCLC A) в случае противопоказаний к резекции и ТП. При размере опухолевого узла от 3 до 5 см целесообразно выполнять абляцию после проведения предварительной ТАХЭ опухоли печени или осуществлять энергетическую абляцию в комбинации с чрескожным внутриопухолевым введением этилового спирта (химическая абляция).

3.1.2. РЕГИОНАРНАЯ ТЕРАПИЯ

ПРИНЦИПЫ РЕГИОНАРНОЙ ТЕРАПИИ

Классификация BCLC предполагает последовательную смену лечебной тактики, однако для пациентов с промежуточной и распространенной стадией обсуждается вопрос о сочетании регионарного лечения и системной терапии с целью увеличения частоты объективных ответов, выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). Возможный алгоритм выбора вариантов лечения при промежуточной стадии (BCLC B) ГЦР представлен на рис. 4.

3.1.2.1. Трансартериальная химиоэмболизация

Проведение ТАХЭ возможно пациентам в группе очень ранней и ранней стадии заболевания BCLC 0 и A, находящимся в листе ожидания на ортотопическую ТП с целью сохранения пациента в пределах критериев, допускающих возможность проведения трансплантации ("bridge" терапия) и при невозможности или неудачах других радикальных видов лечения (абляция, резекция).

Проведение ТАХЭ возможно у пациентов группы BCLC B1 в качестве терапии, направленной на понижение стадии ("down-staging" терапия).

ТАХЭ в качестве основного лечения рекомендуется больным стадии BCLC B2 при четко определяемых узлах и возможном селективном доступе к питающим их сосудам для последующей химиоэмболизации и при сохранном портальном кровотоке. При мультифокальном билобарном поражении, инфильтративном типе роста и невозможности селективного доступа (группа BCLC B3) предпочтение отдается лекарственному лечению.

3.1.2.2. Трансартериальная радиоэмболизация

Эндоваскулярная эмболизация сосудов при новообразованиях печени и желчевыводящих путей с применением иттрия-90 (Y^{90}) — ТАРЭ — рекомендуется пациентам с ГЦР при стадии BCLC A в качестве bridge-терапии, при стадии BCLC C с тромбозом магистральных вен, не подходящих для системной терапии, для улучшения результатов лечения и выживаемости пациентов.

3.1.2.3. Стереотаксическая лучевая терапия

СЛТ (или стереотаксическая радиохирургия) рекомендуется для лечения очень раннего (BCLC 0) и раннего (BCLC A) ГЦР только в том случае, если имеются противопоказания к выполнению резекции печени, ТП, энергетической абляции, химической абляции, ТАРЭ, а также баллон-окклюзионной и суперселективной ТАХЭ.

Сочетание локорегионарных методов лечения с любыми вариантами системной терапии при промежуточной стадии в рутинной клинической практике не рекомендуется за исключением случаев, когда исходное системное лечение приводит к уменьшению распространенности опухолевого процесса и позволяет выполнить локорегионарные методики на оставшиеся очаги для консолидации эффекта (см. раздел 3.1.3).

3.1.3. Системное лекарственное лечение ГЦР

В лекарственном лечении ГЦР используются мультикиназные ингибиторы, иммунотерапия МКА к PD1/PD-L1 и CTLA4, а также МКА, направленные на подавление неоангиогенеза. Показанием к лекарственной терапии является впервые выявленный локализованный или метастатический ГЦР с отсутствием возможности и нецелесообразностью локальных методов лечения, прогрессирование на них или отказ пациента от резекции, ТП или ТАХЭ (необходимо рассмотрение мультидисциплинарным консилиумом потенциального отношения «клинического риска-пользы»).

В настоящее время неизвестны предикторы эффективности терапии ГЦР; уровень экспрессии PD-L1 для иммунотерапии не имеет клинического значения. Факторы риска развития ГЦР не имеют прогностического значения и не влияют на выбор варианта лекарственного лечения.

Опухолевый тромбоз печеночных вен и/или тромбоз ветвей/ствола воротной вены не являются противопоказанием к системной терапии ГЦР и не требует антикоагулянтной терапии. При наличии в анамнезе пациента аутоиммунных заболеваний, требующих иммуносупрессивной терапии или трансплантации органа, иммунотерапия не применяется. Противоопухолевая терапия не влияет на течение цирроза печени. Вероятность реактивации вирусных гепатитов низкая, хотя в случаях серопозитивного (HBsAg+) хронического вирусного гепатита В всегда необходима одновременная непрерывная противовирусная терапия аналогами нуклеозидов.

При эффективности терапии с понижением стадии заболевания с BCLC В3 и BCLC С до BCLC В (уменьшение размеров узлов, уменьшение числа узлов, регрессия опухолевого тромба и/или внепеченочных метастазов) целесообразно рассмотреть возможность использования методов локорегионарного лечения (хирургическое лечение, ТАХЭ, абляция). Локорегионарное лечение может быть рассмотрено и при олигопрогрессировании внутри печени на фоне системной терапии при отсутствии противопоказаний.

3.1.5.1. Адъювантная противоопухолевая терапия ГЦР

После радикального лечения ранних стадий ГЦР при сопутствующем хроническом вирусном гепатите В (HBs+, вирусная нагрузка > 10 000 копий/мл) рекомендуется противовирусная терапия аналогами нуклеозидов, поскольку она увеличивает ВВП и ОВ.

После радикального хирургического лечения ГЦР пациентам с хроническим вирусным гепатитом С (РНК-НСV+) рекомендуется противовирусная терапия по назначению инфекциониста/гастроэнтеролога; после радикального лечения эта терапия увеличивает безрецидивную и общую выживаемость. При нерадикальном хирургическом лечении ГЦР после периода восстановления пациента рекомендуется системная терапия I линии (разд. 3.1.5.2).

Адъювантная терапия мульти-киназными ингибиторами или иммунотерапия не проводится.

3.1.5.2. I линия лекарственной терапии ГЦР

Алгоритм системной лекарственной терапии ГЦР сформирован на основе опубликованных клинических исследований (рис. 5). В качестве предпочтительной I линии системной терапии у пациентов низкого риска кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода/желудка (не было эпизода кровотечения в последние 6 мес., расширение вен пищевода 1–2 степени на эффективной профилактике неселективными бета-блокаторами, > 2 недель после лигирования варикозно расширенных вен пищевода 3 степени), при отсутствии других противопоказаний к антиангиогенной терапии, в общем состоянии по шкале ECOG 0–1 баллов, с функцией печени СТР 5–6 баллов ГЦР рекомендуется комбинация атезолизумаба и бевацизумаба (табл. 3).

Методом выбора терапии I линии также является комбинация тремелиумаба (300 мг однократно в 1 день) с дурвалумабом (1500 мг в 1 день лечения), далее — дурвалумаб (режим STRIDE) 1 раз в 4 недели. В регистрационное исследование не включались пациенты с распространенным тромбозом (тип 3–4, долевые вены и ствол воротной вены).

При начальных признаках декомпенсации цирроза печени (СТР В, 7–8 баллов, ALBI 2b–3) или при противопоказаниях к ингибиторам протеинкиназ/бевацизумабу возможна терапия ниволумабом или сорафенибом. Начальная доза сорафениба — 800 мг; в случае цирроза СТР В (7–8 баллов) и/или для ослабленных пациентов — 400 мг/сут.

Ленватиниб рекомендован пациентам с функцией печени не хуже СР А (< 7 баллов). Дозовый режим зависит от веса пациента: для больных с массой тела ≥ 60 кг лечение начинается с дозы 12 мг в день, для пациентов с массой < 60 кг — с суточной дозы 8 мг.

3.1.5.3. II и последующие линии лекарственного лечения ГЦР

II линия терапии ГЦР представлена несколькими опциями (рис. 6, табл. 3): включая комбинированную иммунотерапию; выбор последующего лечения определяется объективным состоянием пациента (не хуже ECOG 2 балла), выраженностью нарушений функции печени (не хуже СТР В, 8 баллов), учитываются ранее проведенное лечение, его эффективность и переносимость:

- после прогрессирования на иммунотерапии — ИПК ленватиниб или сорафениб (как II линия), регорафениб или кабозантиниб или рамуцирумаб (при уровне АФП > 400 нг/мл эффективность рамуцирумаба после использования бевацизумаба неизвестна), а также комбинированная иммунотерапия; при быстром объективном прогрессировании (2–3 курса) на иммунотерапии крайне сомнительна польза от ее продолжения;
- после ИПК могут использоваться регорафениб, кабозантиниб, рамуцирумаб или иммунотерапия, предпочтительно комбинированная.

Регорафениб рекомендован больным в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1 балл), с компенсированной функцией печени (СР А, при условии переносимости сорафениба в дозе ≥ 400 мг/сут.).

Кабозантиниб назначается в дозе 60 мг внутрь 1 раз в день ежедневно длительно пациентам в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1 балл) и при компенсированной функции печени (СТР А). Непереносимость сорафениба не является противопоказанием к назначению кабозантиниба.

Рамуцирумаб назначается пациентам с уровнем АФП ≥ 400 нг/мл при прогрессировании ГЦР или непереносимости терапии сорафенибом. Препарат назначается пациентам в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1 балла) и при компенсированной функции печени (СТР А) в дозе 8 мг/кг в/в каждые 2 недели.

В качестве II–III линий лечения прогрессирующего ГЦР или при непереносимости терапии мультикиназными ИПК (сорафенибом/ленватинибом/регорафенибом/кабозантинибом) возможны различные варианты лечения (рис. 6), в приоритете — возможность провести иммунотерапию одним из режимов.

Ниволумаб назначается в одном из дозовых режимов; пембролизумаб по 200 мг в/в 1 раз в 3 недели до клинически значимого прогрессирования опухоли; комбинация ниволумаба (1 мг/кг) и ипилимумаба (3 мг/кг) 4 введения 1 раз в 3 недели, далее — монотерапия ниволумабом в одном из стандартных дозовых режимов.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии гепатоцеллюлярного рака

Атезолизумаб 1200 мг в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели длительно¹
- Тремелимуаб 300 мг однократно + дурвалумаб 1500 мг в/в 1 раз в 4 недели длительно (STRIDE) - Дурвалумаб 1500 мг в/в 1 раз в 4 недели длительно - Ниволумаб 3 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели или 240 мг в/в 1 раз в 2 недели или 480 мг в/в 1 раз в 4 недели длительно^{1,2} при СТР В7–8 - Сорафениб 400 мг × 2 раз/сут. внутрь длительно¹
Ленватиниб 8/12 мг (при массе тела < 60/≥ 60 кг) 1 раз/сут. внутрь длительно¹
Регорафениб 160 мг/сут. внутрь в 1–21-й день каждые 4 недели
Кабозантиниб 60 мг внутрь 1 раз/сут. длительно
Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели длительно
Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 недели длительно (или 400 мг 1 раз в 6 недель)
Ниволумаб 1 мг/кг в/в + ипилимумаб 3 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели № 4, далее — ниволумаб 1 мг/кг в/в каждые 2 недели или 480 мг — каждые 4 недели

¹ Может применяться во второй линии лечения.

² При противопоказаниях к сорафенибу, ленватинибу, бевацизумабу, циррозе СТР 5–7 баллов.

Цитотоксическая ХТ ГЦР используется очень редко, по индивидуальным показаниям, существенно не влияет на ОВ, хотя в ряде случаев может рассматриваться в качестве лечебной опции у больных ГЦР без цирроза, например, при ФЛК печени, в качестве II–III линий терапии. Применяются платиносодержащие режимы в сочетании с гемцитабином. Следует помнить о высокой вероятности серьезных осложнений ХТ у пациентов с сопутствующим циррозом печени; при признаках декомпенсации цирроза ХТ не проводится.

При принятии решения о смене режима лечения по поводу прогрессирования следует обращать внимание на клинический вариант прогрессирования и помнить о необходимости привлечения мультидисциплинарной команды для обсуждения локорегионарного лечения во всех случаях олигопрогрессирования, особенно в паренхиме печени.

3.1.5.4. Прогрессирование ГЦР после ортотопической трансплантации печени

Методом выбора при олигопрогрессировании ГЦР после ортотопической трансплантации печени (ОТП) является использование локальных методов лечения, включая хирургическое, лучевое и интервенционное. Методы могут сочетаться с системной противоопухолевой терапией мультикиназными ИПК или рамуцирумабом. Терапия мультикиназными ингибиторами на фоне необходимой постоянной иммуносупрессивной терапии сопровождается более выраженной токсичностью: сорафениб назначается

в начальной дозе 400 мг/сут., при удовлетворительной переносимости рекомендуется эскалация дозы до 600–800 мг/сут. Переносимость левентиниба в этой группе больных изучена недостаточно; рекомендуется начинать терапию с дозы 8 мг/сут., при хорошей переносимости лечения в течение 10–14 дней доза может быть увеличена до 12 мг/сут. Регорафениб и кабозантиниб используются в качестве II–III линий; дозовый режим подбирается с учетом переносимости предшествующего лечения. Иммунотерапия после ТП печени не используется.

4. ОПУХОЛИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ

4.1. Кодирование по МКБ-10

- C22.1 Злокачественное новообразование внутripеченочных желчных протоков
- C23.9 Злокачественное новообразование желчного пузыря
- C24.0 Злокачественное новообразование проксимальных желчных протоков или протоков ворот печени
- C24.8 Злокачественное новообразование желчных путей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций, злокачественное новообразование, захватывающее внутripеченочные и внепеченочные желчные протоки, злокачественное новообразование желчных путей, которое по месту возникновения не может быть отнесено ни к одной из рубрик C22.0–C24.1
- C24.9 Злокачественное новообразование желчных путей неуточненное

4.2. КЛАССИФИКАЦИЯ, СТАДИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗЫ

4.2.1 Стадирование

Для стадирования применяется 8-я редакция классификации по системе TNM Международного противоракового союза AJCC/UICC (uicc.org/resources/tnm).

Для выбора оптимальной тактики лечения немаловажным является точное разделение заболевания на местнораспространенный процесс с поражением регионарных лимфоузлов или вовлечение лимфоузлов, относящихся к отдаленным метастазам.

Внутripеченочная холангиокарцинома (ХК)

Первичная опухоль (Т)

- Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- T0 — первичная опухоль не определяется;
- Tis — рак *in situ* (внутрипротоковая опухоль);
- T1 — солитарная опухоль без инвазии сосудов, < 5 см или > 5 см;
- T1a — солитарная опухоль < 5 см без инвазии сосудов;
- T1b — солитарная опухоль > 5 см без инвазии сосудов;

- T2 — солитарная опухоль с внутripеченочной инвазией сосудов или множественные опухолевые узлы в сочетании или без инвазии сосудов;
- T3 — опухоль, прорастающая висцеральную брюшину;
- T4 — опухоль, вовлекающая местные структуры путем прямой инвазии.

Регионарные лимфатические узлы (N)

- Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;
- N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
- N1 — имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.

К регионарным лимфатическим узлам при внутripеченочных ХК левой доли печени относятся лимфоузлы вдоль гепатодуоденальной связки (узлы вдоль общего желчного протока, печеночной артерии, воротной вены и пузырного протока), лимфатические узлы вдоль печеночно-желудочной связки, а также нижние диафрагмальные узлы (как частный вариант метастазирования).

При внутripеченочной ХК правой доли печени к регионарным относятся лимфатические узлы вдоль гепатодуоденальной связки, а также околoduоденальные и перипанкреатические лимфатические узлы.

Для всех внутripеченочных ХК отдаленным считается метастазирование в чревные, парааортальные или паракаваальные лимфатические узлы. Типичными участками отдаленного распространения являются внутripеченочные очаги (которые классифицируются в категории T как множественные опухоли), а также поражение брюшины и далее в порядке убывания по частоте встречаемости — кости, легкие и плевра.

Отдаленные метастазы (M)

- M0 — нет признаков отдаленных метастазов;
- M1 — имеются отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям рака внутripеченочных желчных протоков представлена в табл. 4.

Таблица 4. Группировка по стадиям рака внутripеченочных желчных протоков (AJCC)

Стадия	T	N	M
0	Tis	0	0
IA	1a	0	0
IB	1b	0	0
II	2	0	0
IIIA	3	0	0

Стадия	T	N	M
IIIB	4	0	0
	любое	1	
IV	любая	любая	1

Рак внепеченочных желчных протоков (в области ворот печени)

Первичная опухоль (T)

- TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- T0 — первичная опухоль не определяется;
- Tis — рак *in situ* (высокая степень дисплазии);
- T1 — опухоль ограничена желчным протоком с расширением до мышечного слоя или волокнистой (фиброзной) ткани;
- T2 — опухоль проникает за стенку желчного протока в окружающую жировую ткань, проникает в соседнюю печеночную паренхиму;
- T2a — опухоль прорастает за пределы стенки протока с инвазией в окружающую жировую ткань;
- T2b — опухоль прорастает в прилежащую паренхиму печени;
- T3 — опухоль прорастает в ветви воротной вены или печеночной артерии с одной стороны;
- T4 — опухоль прорастает в главный ствол воротной вены или ее ветви с обеих сторон; или инвазия общей печеночной артерии; или распространение опухоли на протоки 2-го порядка с обеих сторон; или поражение протоков 2-го порядка с одной стороны с инвазией контралатеральной ветви воротной вены или вовлечением печеночной артерии.

Регионарные лимфатические узлы (N)

Регионарные лимфатические узлы (N) ворот печени, вдоль пузырного и общего желчного протоков, воротной вены, печеночной артерии, а также задние панкреатодуоденальные лимфоузлы

- NX — недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;
- N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
- N1 — 1–3 положительных лимфатических узла, поражение лимфоузлов вдоль пузырного протока, общего желчного протока, печеночной артерии, задних панкреатодуоденальной и/или воротной вены;
- N2 — ≥ 4 положительных лимфатических узла из участков, описанных для N1.

K регионарным относятся лимфатические узлы ворот печени, вдоль пузырного и общего желчного протоков, воротной вены, печеночной артерии, а также задние панкреатодуо-

денальные лимфоузлы. Метастазы в лимфатических узлах, расположенных дистальнее гепатодуоденальной связки, классифицируются как отдаленные метастазы.

Отдаленные метастазы (M):

M0 — нет отдаленных метастазов;

M1 — есть отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям рака внепеченочных желчных протоков (в области ворот печени) представлена в табл. 5.

Таблица 5. Группировка по стадиям рака внепеченочных желчных протоков (в области ворот печени)

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2a–b	N0	M0
Стадия IIIA	T3	N0	M0
Стадия IIIB	T4	N0	M0
Стадия IIIC	Любая T	N1	M0
Стадия IVA	Любая T	N2	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

Рак внепеченочных желчных протоков (дистальные — ниже впадения пузырного протока)

Первичная опухоль (T)

TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 — первичная опухоль не определяется;

Tis — рак *in situ* (высокая степень дисплазии);

T1 — опухоль проникает в стенку протока глубиной менее 5 мм;

T2 — опухоль проникает в стенку протока глубиной 5–12 мм;

T3 — опухоль проникает в стенку протока глубиной более 12 мм;

T4 — инвазия опухоли в чревный ствол, верхнюю брыжеечную и/или общую печеночную артерию.

NX — недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 — 1–3 положительных лимфатических узла;

N2 — ≥ 4 положительных лимфатических узла.

К региональным лимфоузлам дистальных внепеченочных желчных протоков относятся те же зоны, что и при протоковой карциноме головки поджелудочной железы, то есть лимфатические узлы вдоль общего желчного протока, общей печеночной артерии, воротной вены, передние и задние панкреатодуоденальные узлы и лимфатические узлы, расположенные справа и вдоль верхней брыжеечной артерии.

Отдаленные метастазы (M)

M0-нет отдаленных метастазов;
M1-есть отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям рака внепеченочных желчных протоков (дистальных) представлена в табл. 6.

Таблица 6. Группировка по стадиям рака внепеченочных желчных протоков (дистальных)

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIA	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадия IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
Стадия IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
Стадия IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

Рак желчного пузыря

Первичная опухоль (T)

- TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- T0 — первичная опухоль не определяется;
- Tis — рак *in situ*;
- T1 — опухоль прорастает в собственную пластинку или мышечный слой;

- T1a — опухоль прорастает в собственную пластинчатую оболочку;
- T1b — опухоль прорастает в мышечный слой;
- T2 — опухоль проникает в перимускулярную соединительную ткань на брюшной стороне без вовлечения серозы (висцеральной брюшины) или в перимышечную соединительную ткань на печеночной стороне без врастания в печень;
- T2a — опухоль проникает в перимускулярную соединительную ткань на брюшной стороне без вовлечения серозы (висцеральной брюшины);
- T2в — опухоль проникает в перимускулярную соединительную ткань на печеночной стороне без врастания в печень;
- T3 — опухоль прорастает в серозу (висцеральную брюшину) и/или прямая инвазия в печень и/или другие соседние органы и структуры (желудок, двенадцатиперстная кишка, ободочная кишка, поджелудочная железа, сальник, внепеченочные желчные протоки);
- T4 — инвазия опухоли в воротную вену или печеночную артерию или инвазия двух и более органов и структур.

Регионарные лимфатические узлы (N)

Регионарные лимфатические узлы (N) — лимфатические узлы вдоль гепатодуоденальной связки, а также околодвенадцатиперстные и перипанкреатические лимфатические узлы

- NX — недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;
- N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
- N1 — поражение 1–3 регионарных лимфатических узлов;
- N2 — поражение ≥ 4 лимфатических узлов.

Отдаленные метастазы (M)

- M0 — нет отдаленных метастазов;
- M1 — есть отдаленные метастазы.

Группировка рака желчного пузыря по стадиям представлена в табл. 7.

Таблица 7. Группировка рака желчного пузыря по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIA	T2a	N0	M0
Стадия IIB	T2в	N0	M0
Стадия IIIA	T3	N0	M0
Стадия IIIB	T1–3	N1	M0

Стадия IVA	T4	N0–1	M0
Стадия IVB	Любая T	N2	M0
	Любая T	Любой N	M1

4.2.2. Анатомическая классификация, особенности распространения и прогнозы

Рак билиарного тракта — это группа опухолей, развивающихся из эпителия внутри- и внепеченочных желчных протоков (ХК), а также желчного пузыря. Термин ХК подразумевает три типа опухолей с различными факторами риска, свойствами, молекулярно-генетическими характеристиками и лечебными подходами: это собственно ХК внутрипеченочных желчных протоков, внепеченочных желчных протоков (поражение желчных протоков ворот печени — опухоль Клацкина, относится к опухолям внепеченочной локализации) и рак желчного пузыря.

Внутрипеченочные опухоли составляют около 10 % случаев рака желчных протоков, на опухоль Клацкина приходится 50 % случаев, на опухоли дистальной локализации — 40 %.

Опухоли ворот печени (опухоли Клацкина) характеризуются склонностью к внутрипеченочному внутрипротоковому поражению, а также распространению по периневральным и перидуктальным лимфатическим каналам. ХК дистальной части общего желчного протока часто распространяются на соседние структуры, отдаленные метастазы, чаще — в печень, легкие и брюшину.

4.3. Диагностика

4.3.1. Основные принципы диагностики

Основой диагноза билиарного рака является морфологическое исследование. Биопсия обязательна для подтверждения диагноза при отказе от хирургического вмешательства и планируемой ЛТ или ХТ, а также в случаях сомнительной природы стриктур (например, хирургические вмешательства на протоках в анамнезе, первичный склерозирующий холангит, камни желчных протоков и т. д.). Решение о выполнении биопсии или обоснованном отказе от ее выполнения должно приниматься на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме. Алгоритм уточняющей диагностики при билиарном раке представлен на рис. 7.

В ходе проведения обследования применяются:

- сбор жалоб и анамнеза;
- врачебный осмотр, определение общего состояния по ECOG, общеклиническое обследование;
- лабораторная диагностика: клинический и биохимический анализы крови, определение онкомаркеров СА19-9, РЭА, АФП (для внутрипеченочного поражения);

следует учитывать, что СА19-9 повышается при билиарной обструкции, гепатитах, холелитиазе, муковисцидозе и др. При механической желтухе СА19-9 определяется после ее купирования;

- МРТ с контрастированием и МРХПГ;
- КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием;
- диагностическая лапароскопия — по показаниям; в связи с высокой частотой перитонеального метастазирования этот метод позволяет отказаться от неоправданной лапаротомии у трети больных, у которых по результатам МРТ/КТ/ПЭТ-КТ процесс представляется резектабельным, но есть подозрение на специфическое поражение брюшины;
- УЗИ печени обладает высокой чувствительностью в выявлении расширения желчных протоков и определении уровня обструкции;
- Эндо-УЗИ и ЭРХПГ — по показаниям; позволяют выполнить тонкоигольную биопсию или браш-биопсию для морфологической верификации опухоли; при недостаточной информативности ЭРХПГ возможно выполнение холангиоскопии (для прямой визуализации желчного протока) и биопсии. В тех случаях, когда опухолевое поражение недоступно эндоскопически, рекомендуется чрескожно-чреспеченочное дренирование и биопсия с антеградной холангиоскопией при необходимости;
- ПЭТ-КТ — по показаниям; позволяет идентифицировать относительно небольшие (до 1 см) узловые формы холангиокарцином. ПЭТ-КТ обладает низкой чувствительностью для диагностики склерозирующих/инфильтративных форм опухолей желчных протоков. ПЭТ-КТ, не улучшая стадирование по распространенности первичной опухоли (T), примерно у четверти пациентов выявляет отдаленные метастазы. Не заменяет диагностическую лапароскопию.

4.3.2. Особенности диагностики опухолей билиарного тракта (без желчного пузыря)

Диагностический поиск при подозрении на рак желчных путей следует начинать при билиарной обструкции в отсутствие ее альтернативного объяснения, например, холедохолитиаза или патологического образования головки поджелудочной железы. При выявлении бессимптомных узловых образований в печени в первую очередь следует исключить метастазы опухолей других органов, а также доброкачественные и паразитарные образования печени. Внутрипеченочную ХК следует дифференцировать у пациентов с изолированными образованиями печени, выявленными при инструментальных методах при нормальном уровне АФП, РЭА и СА19-9 (рис. 8). Поскольку к факторам риска развития внутриспеченочной ХК, помимо вирусных гепатитов В и С и первичного склерозирующего холангита, относится цирроз печени, образования, выявленные на фоне цирроза печени, следует дифференцировать между ХК и ГЦР.

4.3.3. Особенности диагностики рака желчного пузыря

Пациенты с ранним раком желчного пузыря в большинстве случаев имеют неспецифические симптомы, схожие с холециститом. При подозрении на рак желчного пузыря и планируемом хирургическом лечении предоперационное обследование должно включать в себя МРХПГ для дифференцировки злокачественного и доброкачественного поражения желчного пузыря, а также КТ с в/в контрастированием для определения распространенности заболевания.

К факторам риска рака желчного пузыря относятся желчнокаменная болезнь (риск повышается по мере увеличения размера камней и длительности холелитиаза), полипы желчного пузыря более 1 см в диаметре, кальцинация органа, первичный склерозирующий холангит.

Очаговые изменения желчного пузыря размером более 20 мм следует исходно рассматривать как злокачественные, обследовать и лечить по программе лечения рака желчного пузыря. Регулярное выполнение УЗИ рекомендовано при полипах желчного пузыря размером 6–9 мм каждые 6 мес. в течение 1 года, далее — ежегодно с хирургическим лечением в случае увеличения их размеров (до 10–20 мм).

4.3.4. Особенности диагностики гепатохолангиокарциномы

Гепатохолангиокарцинома — редкий вариант первичной опухоли печени, который характеризуется наличием в одном образовании двух морфологических структур — ГЦР и внутripеченочной ХК. Факторы риска — хронические вирусные гепатиты, употребление алкоголя и цирроз.

Диагноз основан на гистологическом исследовании биоптата, ИГХ исследование не обязательно, но может быть полезным для более детальной характеристики ПРП (HerPar1, AFP и glypican 3); маркерами холангиоцитов являются CK19 и CK7, «стволовыми» маркерами — EpCAM, CK19, CD133. Чувствительность биопсии при кГХК на дооперационном этапе составляет 48% при 100% специфичности.

Стандартом диагностики смешанной опухоли печени является гистологическое исследование. Смешанная опухоль может быть заподозрена при расхождении трактовок рентгенологической картины и профиля экспрессии опухолевых маркеров. Сывороточные биомаркеры сами по себе не могут рассматриваться как подтверждение диагноза кГХК: повышение уровня CA19-9 и АФП в плазме крови отмечается только в 45% случаев при ограниченной специфичности.

4.4. Лечение

4.4.1. Резектабельный рак билиарного тракта

4.4.1.1. Хирургическое лечение

Операция остается единственным методом, способным излечить пациента с резектабельной опухолью билиарного тракта. Цель хирургического лечения — достижение R0-резекции, что ассоциируется с наилучшей выживаемостью.

ТП может обсуждаться для тщательно отобранных пациентов с ранней стадией рака внепеченочных желчных протоков, возникшего на фоне первичного склерозирующего холангита, или пациентов с небольшим (менее 3 см) нерезектабельным первичным очагом в области ворот печени, у которых проведено тщательное стадирование и неоадъювантная ХТ, в ходе которой не произошло прогрессирования или не отмечен переход опухоли в резектабельное состояние.

При случайном выявлении рака желчного пузыря во время холецистэктомии или при T1b стадии или большем поражении по результатам гистологического исследования рекомендуется выполнение повторной операции. Частота R0-резекций во время повторной операции варьируется вследствие дополнительных находок в ходе релапаротомии.

При опухоли Клацкина хирургические подходы определяются на основании стадирования по Bismuth–Corlette и предполагают выполнение различных уровней резекции печени.

При внепеченочной ХК, как правило, требуется выполнение резекции головки поджелудочной железы и лимфодиссекции, т. е. выполнение стандартной панкреатодуоденальной резекции.

4.4.1.2. Адъювантная терапия

Всем пациентам при отсутствии противопоказаний к ХТ рекомендовано назначение в адъювантном режиме капецитабина в течение 6 месяцев, применение которого улучшает показатели выживаемости для всех групп больных (табл. 8). Тактика лечения пациентов с положительными краями резекции (R1/R2) определяется индивидуально. Возможными опциями являются выполнение ре-резекции, системная ХТ капецитабином и/или ХЛТ с фторпиримидинами. При запланированной ХЛТ в сочетании с адъювантной ХТ оптимальная последовательность методик точно не определена. Предпочтительным является начало лечения с системной ХТ (капецитабин) в течение 4 мес. с последующей ХЛТ, что позволяет избежать напрасной ЛТ у пациентов с ранним отдаленным метастазированием.

4.4.2. Местно-распространенный нерезектабельный рак билиарного тракта

Лечение большинства пациентов с нерезектабельным местно-распространенным процессом является паллиативным, а результаты лечения и прогнозы мало отличаются

от таковых при диссеминированном процессе и, как правило, обусловлены быстро прогрессирующей билиарной обструкцией. Предоперационная ХТ, в том числе молекулярно-направленная, проводится в соответствии с принципами системной терапии, может быть оправдана в отдельных случаях для попытки перевода процесса из нерезектабельного состояния в резектабельное. В подобном случае через 4–6 мес. терапии проводится повторная оценка резектабельности с принятием решения о хирургическом этапе лечения.

4.4.3. Метастатический билиарный рак

4.4.3.1. Общие принципы

На рис. 8 представлен алгоритм лекарственного лечения пациентов распространенным билиарным раком.

Пациентам с неоперабельным или метастатическим процессом, осложненным механической желтухой, необходимо обеспечить желчеотток, что улучшает качество жизни и создает условия для проведения ХТ. При механической желтухе более чем в 25% случаев ХТ осложняется холангитом, чаще — после реконструкции/дренирования/стентирования желчевыводящих путей. Лечение обострений холангита заключается в ранней антибактериальной терапии (с учетом антибиотикограммы) при обеспечении адекватного оттока желчи, что предполагает своевременное дренирование, коррекцию положений дренажей, их регулярную замену, рестентирования.

Объективное состояние пациента, как правило, является определяющим при решении вопроса о возможности и целесообразности лекарственной терапии. Ухудшение объективного состояния до ECOG > 2 баллов является противопоказанием к специальному лечению; при этом основным методом становится паллиативный.

Умеренная гипербилирубинемия (2–3 × ВГН), механическая желтуха без системной токсичности при возможности успешного дренирования, повышение уровня трансаминаз более чем в 5–8 раз, признаки стойкого нарушения белково-синтетической функции печени (альбумин плазмы < 28 г/л, гипокоагуляция), острый холангит являются только относительными противопоказаниями к ХТ. Однако при развитии паренхиматозной печеночной недостаточности и невозможности ее коррекции или обострении сопутствующей патологии противопоказание к ХТ становится абсолютным.

В случаях заболевания на фоне цирроза проведение ХТ сопряжено со значимым увеличением риска развития тяжелых осложнений.

4.4.3.2. Системная лекарственная терапия I линии

Основой I линии лекарственного лечения нерезектабельного, рецидивирующего или метастатического рака желчных путей является комбинация гемцитабина с цисплатином. Достоверное увеличение эффективности при комбинации ХТ и иммунотерапии дурвалумабом или пембролизумабом зарегистрировано в рандомизированных исследованиях III фазы TOPAZ-1 и KEYNOTE-966. Режимы химио-иммунотерапии не ухудшали

профиль безопасности терапии и качества жизни пациентов. Эти и другие возможные режимы лечения рака желчевыводящей системы представлены в табл. 8.

Опционально у больных с нарушением функции почек (расчетный клиренс креатинина < 50 мл/мин.) может назначаться комбинация гемцитабина и оксалиплатина.

Для пациентов с низким с функциональным статусом (ECOG 2 балла) предпочтительна монотерапия гемцитабином или фторпиримидинами. Монотерапия капецитабином менее эффективна при ХК, чем при раке желчного пузыря.

Оптимальная продолжительность I линии терапии составляет 6–8 циклов с возможностью пролонгации лечения (при достижении и нарастании объективного ответа) либо до прогрессирования заболевания или развития выраженной клинически значимой токсичности.

Лекарственное лечение смешанной формы — кГХК, проводится по принципам лечения билиарного рака.

В настоящее время в I линии лечения билиарного рака молекулярно-направленная терапия рутинно не проводится. Однако у пациентов в неудовлетворительном функциональном статусе с противопоказаниями к ХТ при выявленной альтерации может рассматриваться соответствующий препарат с высоким уровнем объективного ответа (например, анти-BRAF, анти-HER2, анти-FGFR).

4.4.3.3. Лекарственная терапия II и последующих линий лечения

Во II линии терапии может применяться ХТ, а также, при наличии таргетируемых альтераций, выявленных при ИГХ и/или генетическом исследовании, — молекулярно-направленная терапия.

4.4.3.3.1. ХИМИОТЕРАПИЯ

Оптимальным режимом II линии терапии для пациентов с хорошим функциональным статусом (ECOG 0–1 балл) вне зависимости от чувствительности к комбинации цисплатина и гемцитабина, применяемых ранее, является схема FOLFOX (табл. 8). В отдельных случаях возможно применение режима FOLFIRI, однако данное назначение имеет меньшую доказательную базу. Могут применяться различные варианты лечения. При длительном ВБП (более 6 мес.) после эффективной I линии лечения возможно повторное использование гемцитабина с препаратом платины.

Таблица 8. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии билиарного рака

Название режима	Схема лечения
GemCis + дурвалумаб ¹	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 25 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + дурвалумаб 1500 мг в/в в 1-й день каждые 3 недели до 8 циклов терапии, далее — дурвалумаб 1500 мг в/в каждые 4 недели до прогрессирования или неприемлемой токсичности

Название режима	Схема лечения
GemCis + пембролизумаб ¹	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни без ограничения продолжительности применения + цисплатин 25 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, максимум 8 циклов + пембролизумаб 200 мг в/в в 1-й день каждые 3 недели, максимум 35 циклов
5-фторурацил + кальция фолинат	Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м ² и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м ² (1200 мг/м ² в сутки) в/в каждые 2 нед.
Капецитабин (адьювантный)	Капецитабин по 1250 мг/м ² × 2 раза в день внутрь в 1–14-й дни каждые 3 недели
GemCis	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 25 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели
Гемцитабин	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й дни каждые 3 недели
GemOx	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 недели ИЛИ Гемцитабин 1000 мг/м ² + оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 2 недели
CapOx	Капецитабин по 1000 мг/м ² × 2 раза в день внутрь в 1–14-й дни + оксалиплатин 130 мг/м ² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день каждые недели
FOLFOX	Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день + кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов параллельно с оксалиплатином с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м ² и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м ² (1200 мг/м ² в сутки) в/в каждые 2 нед.
FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м ² в/в 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч параллельно с иринотеканом с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м ² и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м ² (1200 мг/м ² в сутки) в/в каждые 2 недели
Капецитабин (режим I и последующей линии)	Капецитабин по 1000 мг/м ² × 2 раза в день (2000 мг/м ² в сутки) внутрь в 1–14-й дни каждые 3 недели
XELIRI	Иринотекан 200 мг/м ² в 1-й день, капецитабин 1800 мг/м ² в сутки в 2 приема 1-й–14-й дни. Интервал — 3 недели
Пембролизумаб (для MSI-H/dMMR и TMB-H опухолей)	Пембролизумаб 200 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 3 недели или 400 мг в/в капельно каждые 6 недель
Ниволумаб ¹ и ипилиму-маб ¹ (TMB-H опухоли)	Ниволумаб ¹ 240 мг 1 раз в 2 недели в/в + ипилимумаб ¹ 1 мг/кг в/в 1 раз в 6 недель до 2 лет
BRAF + MEK-ингибитор ¹ (при BRAF V600E)	Вемурафениб¹ 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно + кобиметиниб¹ 60 мг в сутки 21 день приема, 7 дней перерыв, или Дабрафениб 150 мг внутрь × 2 раза в сутки ежедневно + траметиниб 2 мг внутрь × 1 раз в сутки ежедневно длительно
Регорафениб	Регорафениб 160 мг внутрь ежедневно 1–21 день каждого 28-дневного цикла

Название режима	Схема лечения
Трастузумаб + пертузумаб¹ (при гиперэкспрессии или амплификации HER2)	Трастузумаб 8 мг/кг в/в (нагрузочная доза) в 1-й день 1-го цикла, затем — 6 мг/кг в/в каждые 3 недели, пертузумаб¹ 840 мг в/в (нагрузочная доза) в 1-й день 1-го цикла, затем — 420 мг в/в каждые 3 недели
Трастузумаб эмтанзин¹ (при гиперэкспрессии / амплификации HER2)	Трастузумаб эмтанзин¹ 3,6 мг/кг в/в — каждые 21 день
Трастузумаб дерукстекан¹ (при гиперэкспрессии HER2 и диком типе генов RAS)	Трастузумаб дерукстекан¹ 5,4 мг/кг в/в — каждые 21 день
NTRK-ингибиторы¹ (при NTRK-транслокациях)	Ларотректиниб¹ 100 мг внутрь × 2 раза в сутки ежедневно Энтректиниб¹ 600 мг внутрь ежедневно
Селперкатиниб¹ (при слиянии гена RET)	Селперкатиниб¹ 160 мг внутрь × 2 раза в день ежедневно
Эрдафитиниб¹ (при слиянии гена FGFR2)	Эрдафитиниб¹ 8 мг в сутки × 1 раз в день ежедневно. Изменения дозы в зависимости от нежелательных явлений согласно инструкции по применению препарата.
Соторасиб¹ (только при мутации KRAS G12C)	Соторасиб¹ 960 мг внутрь × 1 раз в день ежедневно

¹ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

4.4.3.3.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АЛЬТЕРАЦИИ КАК МИШЕНИ МОЛЕКУЛЯРНО-НАПРАВЛЕННОЙ ТЕРАПИИ

Опухоли билиарного тракта нередко имеют молекулярно-генетические изменения, являющиеся потенциальными мишенями для специфических ингибиторов, многие из которых в настоящее время доступны (рис. 9). Эффективность молекулярно-направленной терапии в I линии не изучена, ее можно рекомендовать к применению в качестве II и последующих линий терапии. Применение в I линии оправдано только у пациентов в неудовлетворительном функциональном статусе с противопоказаниями к ХТ при выявленной альтерации под соответствующий препарат с высоким уровнем объективного ответа (например, анти-BRAF, анти-HER2, анти-FGFR).

При выявлении в опухоли мутации гена BRAF V600E можно рекомендовать комбинации ингибиторов киназ BRAF и MEK. В лечении билиарного рака с амплификацией/гиперэкспрессией HER2 могут использоваться анти-HER2 препараты (назначение трастузумаба дерукстекана только при гиперэкспрессии HER2, выявленной при ИГХ исследовании, и настоятельно рекомендуется в отсутствие мутации KRAS). При выявлении мутации G12C в гене KRAS возможно назначение соторасиба. Недавно зарегистрированные в РФ ларотректиниб и энтректиниб обладают высокой эффективностью при опухолях, несущих транслокации NTRK (табл. 8). Диагностированная высокая мутационная нагрузка (10 mut/Mb в ткани опухоли или 16 mut/Mb в периферической крови) является показанием для назначения иммунотерапии, если она не применялась ранее.

В РФ в клинической практике пока малодоступна таргетная терапия, направленная на относительно часто встречаемые при внутривисцеральной ХК мутации IDH1 (ивосидениб), транслокации FGFR (пемигатиниб, футибатиниб, инфигратиниб), RET (селперкатиниб).

5. СОСУДИСТЫЕ И ПЕРИВАСКУЛЯРНЫЕ ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

C22.3 Ангиосаркома печени

C22.4 Другие саркомы печени

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома (ЭГ) печени относится к высокодифференцированным ангиосаркомам, в общей популяции встречается крайне редко (1 на 1 000 000 чел.), чаще — у 30–40-летних пациентов. Течение заболевания определяется злокачественным потенциалом опухоли; чаще в печени встречаются случаи местнодеструктивного и/или инфильтративного роста с вовлечением/сдавлением окружающих структур, реже — с внепеченочными метастазами.

При КТ (МРТ) опухоль чаще всего представляется в виде множественных отдельно расположенных узлов преимущественно под капсулой печени, неправильной треугольной формы или очагов округлой формы с симптомом «мишени».

Резекция печени — основной вариант радикального лечения ЭГ печени. Вероятность рецидива заболевания составляет около 30–40%. При нерезектабельной опухоли отмечены хорошие результаты ТП. Внепеченочные очаги и случаи разрыва капсулы опухоли являются главными противопоказаниями к трансплантации.

В ряде случаев мультифокальная ЭГ печени протекает бессимптомно и диагностируется случайно, и даже при мультиорганным поражением длительно медленно прогрессирует.

При явном прогрессировании заболевания или симптомном его течении показано начало лекарственной терапии. Наиболее целесообразно применение ИТК с антиангиогенным действием, например, пазопаниба, показывающих большую эффективность в сравнении с цитостатической терапией (объективный ответ на антиангиогенных препаратах до 29%).

Потенциальную эффективность на уровне отдельных клинических случаев показали паклитаксел, гемцитабин, комбинация карбоплатина и этопозида, комбинация карбоплатина, пеметрекседа и бевацизумаба.

В отсутствие лечебных опций с доказанной эффективностью при индолентном течении ЭГ печени возможно динамическое наблюдение либо назначение пропранолола — неселективного β -блокатора в дозе 40–60 мг по 2–3 раза/сут. Препарат может ингибировать неоангиогенез, вызывает апоптоз клеток эндотелия капилляров и зарегистрирован EMEA в 2014 г. для лечения инфантильных гемангиом.

6. СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ФОНОВОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

6.1. Противовирусная терапия хронических вирусных гепатитов

Независимо от выраженности цитолитического синдрома для улучшения выживаемости пациентам с ГЦР настоятельно рекомендуется противовирусная терапия сопутствующего хронического гепатита В (ДНК HBV > 2×10^2 МЕ/мл) аналогами нуклеот (з) идов (энтекавир или тенофовир) и хронического гепатита С ингибиторами протеазы и полимеразы вируса (глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир) одновременно с лекарственным или интервенционно-радиологическим лечением. При (ре-) активизации хронического вирусного гепатита С (цитолитический синдром с кратным увеличением уровней АСТ/АЛТ и повышением уровня билирубина) после радикального лечения, после ТАХЭ или на фоне системной терапии возможно одновременное проведение курса лечения прямыми противовирусными агентами у больных с компенсированной функцией печени. Клинически значимых межлекарственных взаимодействий между прямыми противовирусными препаратами и средствами для ХТ ГЦР не описано. Неспецифическая терапия лекарственного поражения печени — препараты урсодезоксихолевой кислоты (10–15 мг/кг/сут.), S-адеметионина (800 мг/сут.).

6.2. Особенности лечения больных раком печени и билиарного тракта на фоне цирроза печени

Сопроводительная корригирующая терапия осложнений фоновой патологии (в том числе цирроза) печени и опухолевого процесса увеличивает выживаемость больных ГЦР. В условиях длительного лекарственного лечения может возрастать клиническая значимость сопутствующего цирроза печени из-за усугубления портальной гипертензии и выраженности симптомов, ассоциированных с ней, декомпенсации функции органа. Декомпенсация цирроза печени конкурентно влияет на общую выживаемость больных, ухудшает переносимость лекарственного лечения. Рекомендуется регулярное, не реже 1 раза в мес., тщательное мониторирование функции печени, проведение активной профилактики и своевременное лечение осложнений цирроза печени. При декомпенсированном циррозе — класс CP B-C (> 8 баллов) — лекарственное лечение, как правило, не проводится в связи с ожидаемой высокой токсичностью и отсутствием подтверждения увеличения выживаемости.

Декомпенсация цирроза печени на фоне противоопухолевого лечения иногда ошибочно расценивается как клиническое прогрессирование РП: при отсутствии убедительных признаков прогрессии опухоли необходимо активное лечение осложнений цирроза под наблюдением гастроэнтерологов/гепатологов.

При нарастании проявлений печеночной недостаточности (СР $\geq +2$ балла от исходного) противоопухолевое лечение следует приостановить на 10–15 дней, провести активную терапию осложнений цирроза под наблюдением гастроэнтеролога. При положительной динамике лечение может быть возобновлено с редукцией дозы препарата.

При стойком ухудшении функции печени (СР ≥ 9 баллов, развитие осложнений цирроза — нарастание энцефалопатии, асцит-перитонита, гипокоагуляции, гепаторенального синдрома, при признаках желудочно-кишечного кровотечения) противоопухолевое лечение завершается до клинически значимого улучшения состояния больного со срочной консультацией гастроэнтеролога.

Оценка показаний к возобновлению терапии ГЦР обсуждается с гастроэнтерологом/гепатологом только при условии возможности профилактики рецидива печеночной недостаточности.

Варикозное расширение вен пищевода/желудка II–III степени предполагает первичную профилактику желудочно-пищеводного кровотечения неселективными β -адреноблокаторами. Лигирование варикозно расширенных (3 степени) вен пищевода проводится при неэффективности медикаментозного лечения, угрозе кровотечения и для вторичной профилактики рецидивного кровотечения. Рекомендуется регулярный — каждые 6–9 мес. и чаще у пациентов с желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе — эндоскопический контроль состояния вен пищевода/желудка у пациентов с известным диагнозом цирроза печени или тромбозом ствола воротной вены, получающим противоопухолевое лечение.

При снижении уровня альбумина плазмы < 28 г/л на фоне противоопухолевого лечения до плановой эвакуации значительного (> 5 литров) количества асцитической жидкости или после лапароцентеза рекомендуется заместительная курсовая терапия 20% раствором альбумина (100–200 мл/день, № 5–8) до целевого уровня 35–38 г/л. Цирротический асцит хорошо контролируется адекватной диуретической терапией (например, спиронолактон до 400 мг/сут., фуросемид/торасемид, комбинации препаратов под контролем электролитов крови).

При циррозе печени НПВС используются строго по показаниям в минимально необходимой дозе короткими курсами и с крайней осторожностью.

Больным с декомпенсированной функцией печени (СР В/С > 7 баллов) проводится симптоматическая терапия осложнений цирроза и опухолевого процесса. Однако при выявлении раннего ГЦР (BCLC O/A) оправдана консультация трансплантолога.

6.3. Билиарная гипертензия

Алгоритмы лечения билиарной гипертензии представлен на рис. 10.

Тактика отведения желчи у больных с механической желтухой при ХК учитывает перспективы противоопухолевого лечения, ожидаемую продолжительность жизни пациента, локализацию и распространенность блока желчеоттока, степень нарушения функции печени и должна определяться мультидисциплинарно в условиях специализированного центра гепатобилиарной хирургии до выполнения билиарного дренирования. При определении показаний к желчеотведению необходимо соотносить риски вмеша-

тельства и предполагаемую клиническую пользу. Алгоритмы лечения механической желтухи представлены на рис. 10.

Механическая желтуха при ХК является показанием к билиарной декомпрессии, необходимость в которой становится абсолютной при наличии холангита, белково-энергетической или печеночно-почечной недостаточности, малом объеме будущего остатка печени < 50 % при планировании хирургического вмешательства, портоэмболизации, а также при необходимости системного лекарственного лечения. Критический уровень общего билирубина, указывающий на необходимость дренирования желчных протоков в отсутствие вышеперечисленных показаний, точно не определен, но ориентиром порогового значения следует считать 40–50 мкмоль/л.

Перед хирургическим лечением пациентам с ХК при дистальном или проксимальном (Bismuth I, II) уровне билиарной обструкции для декомпрессии желчных протоков следует применять чрескожную чреспеченочную холангиостомию (ЧЧХС) или назобилиарное дренирование. Также возможно проведение эндоскопической папиллосфинктеротомии (ПСТ) с последующим ретроградным стентированием. При планировании других видов лечения пациентам с ХК при дистальном или проксимальном (Bismuth I, II) уровне билиарной обструкции желчная декомпрессия может быть осуществлена посредством ЧЧХС или эндоскопической установки стентов.

При планировании любых видов лечения при проксимальном уровне блока (Bismuth III, IV) предпочтение отдается антеградным методикам желчной декомпрессии — ЧЧХС по наружному или реверсивному (внутреннему) типу без низведения в 12-перстную кишку (ДПК).

7. НАБЛЮДЕНИЕ

Целью активного наблюдения является выявление раннего местного прогрессирования, предполагающего возможность применения локальных методов лечения. До 65 % рецидивов заболевания случаются в первые 2 года наблюдения и лишь 5 % рецидивов диагностируются спустя 3 года. Это подтверждает целесообразность активного наблюдения: КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в мультифазным контрастированием, онкомаркеры (если были повышены до операции) каждые — 6 мес. в первые 2 года, далее — ежегодно в течение 3 лет; при невозможности выполнения КТ — применение УЗИ и рентгенографии.

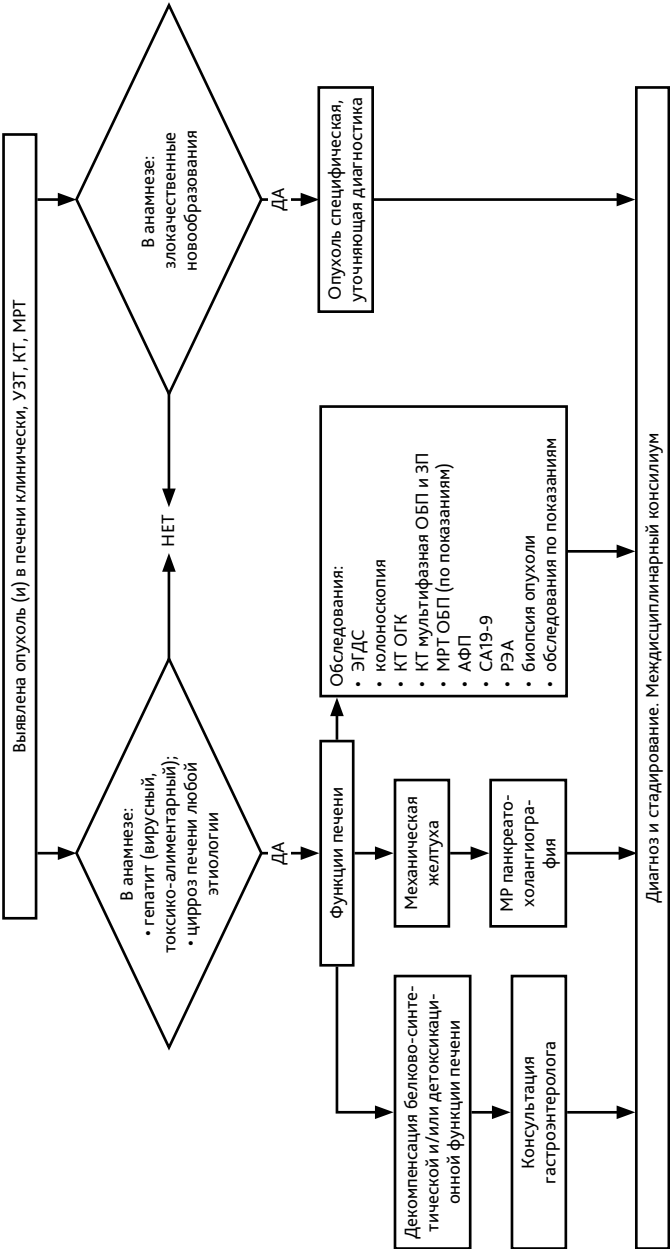
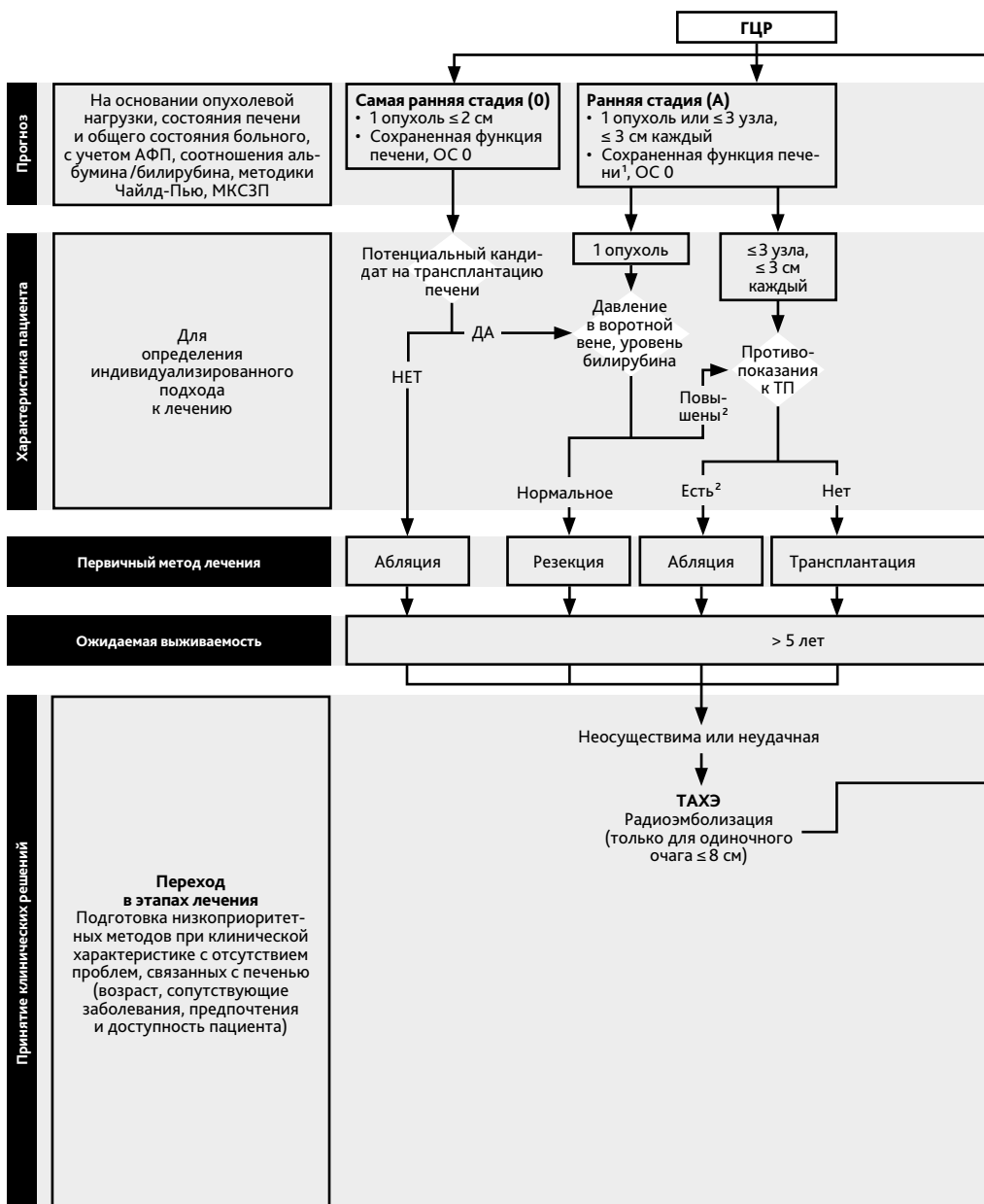
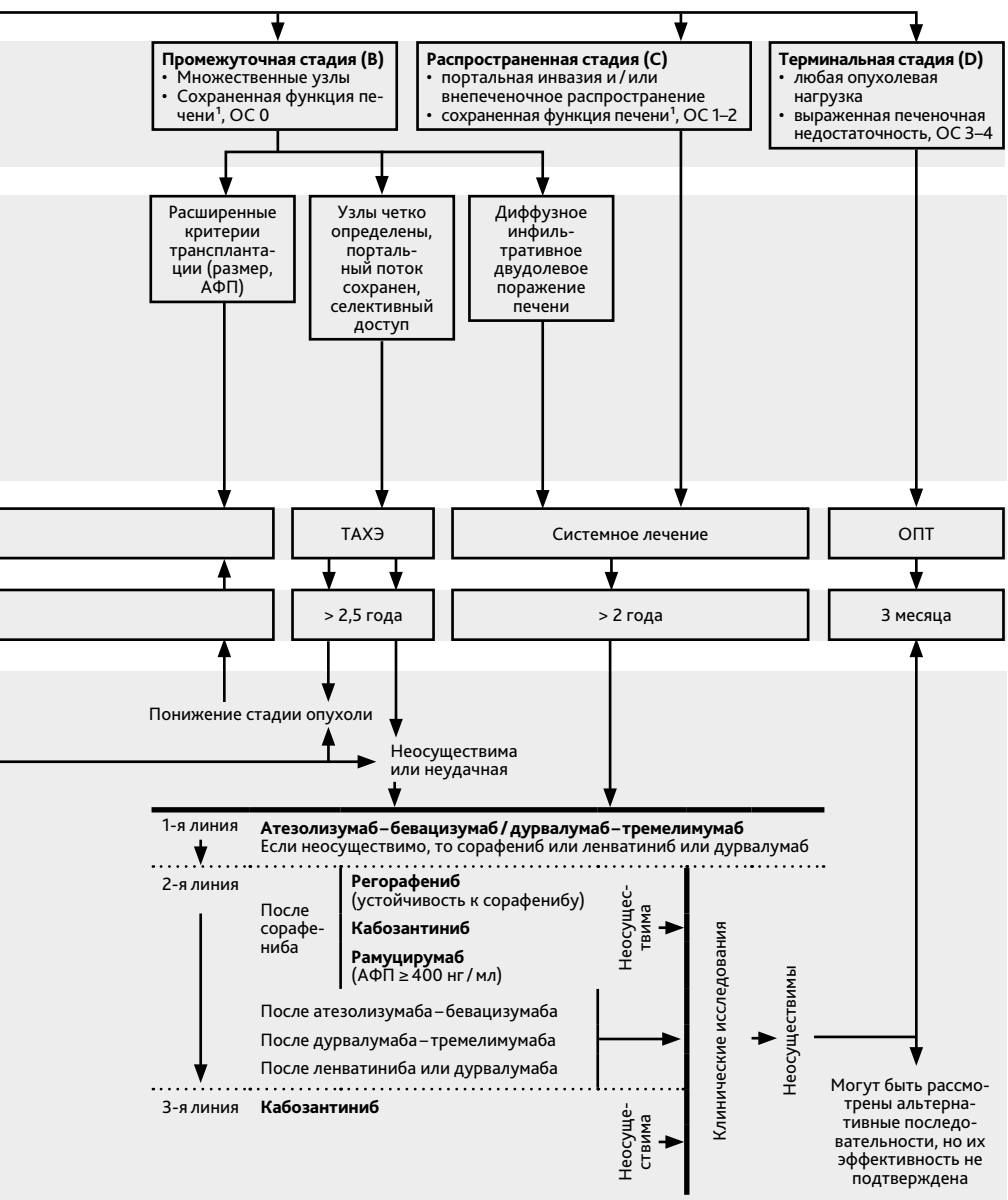


Рисунок 1. Алгоритм уточняющей диагностики при выявлении объемного образования в печени





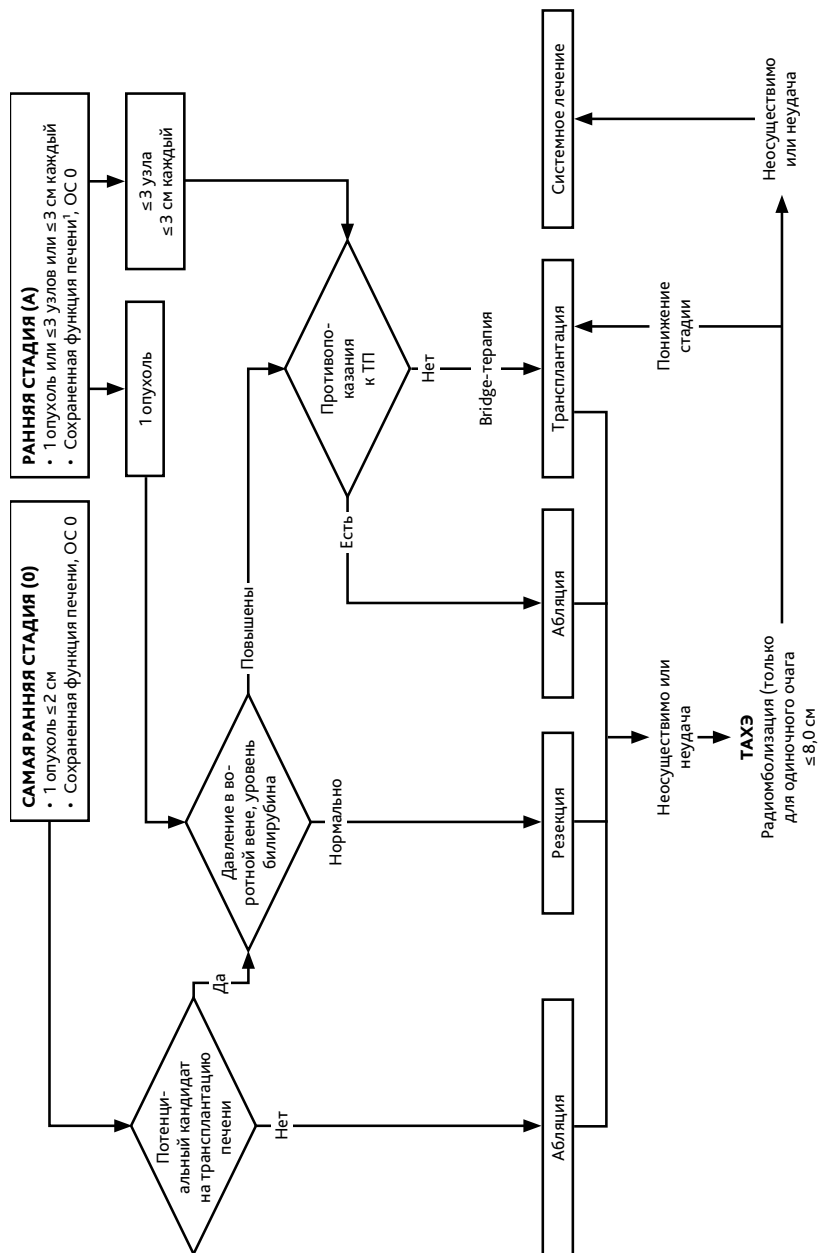


Рисунок 3. Алгоритм выбора варианта локального вида лечения ранних стадий ГЦР

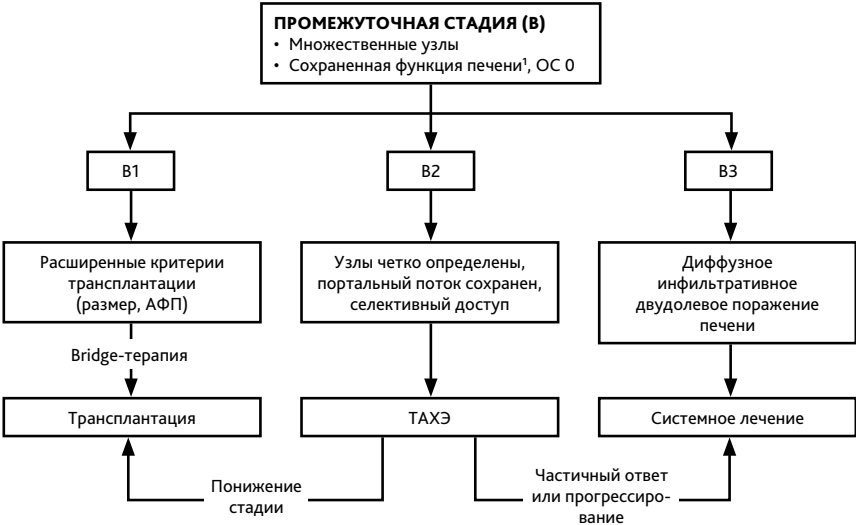


Рисунок 4. Алгоритм выбора варианта локального вида лечения при промежуточной стадии ГЦР (BCLC B)

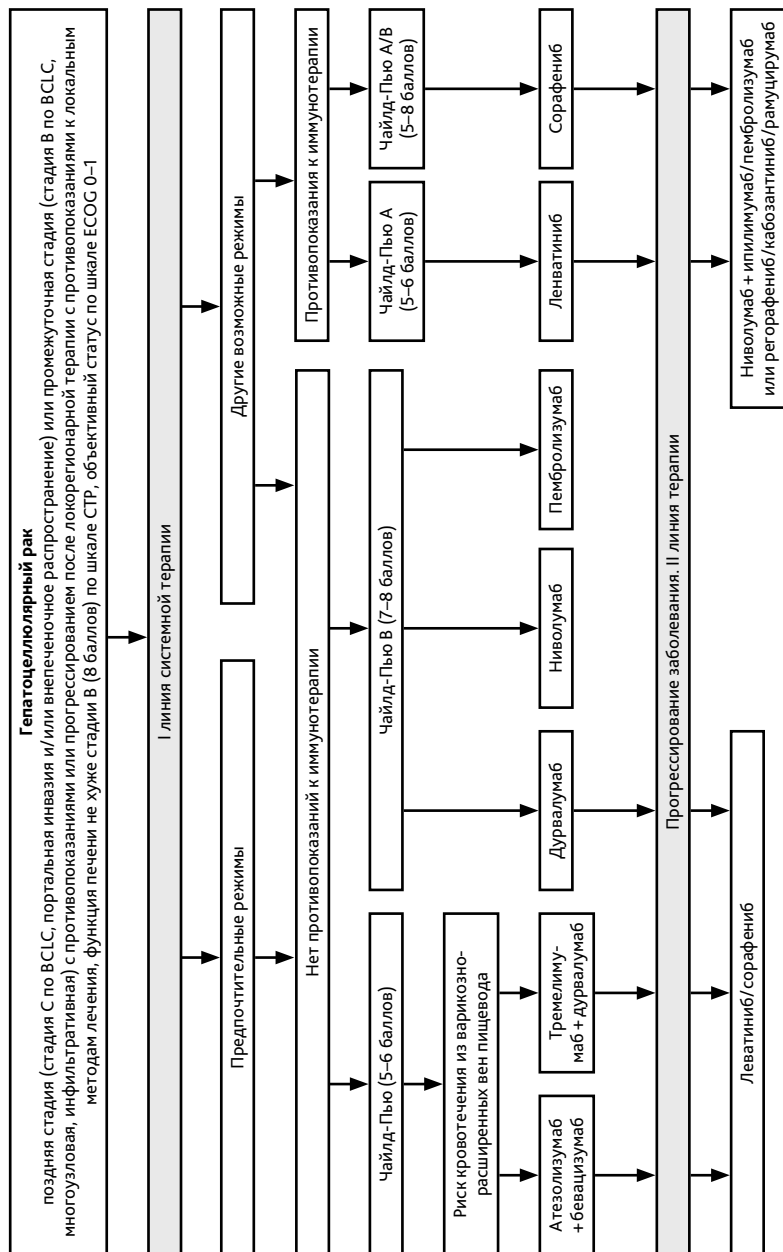


Рисунок 5. Алгоритм системной лекарственной терапии ГЦР

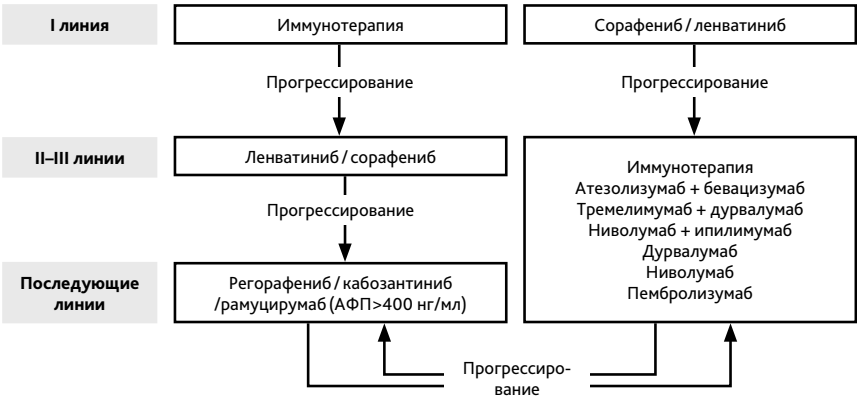
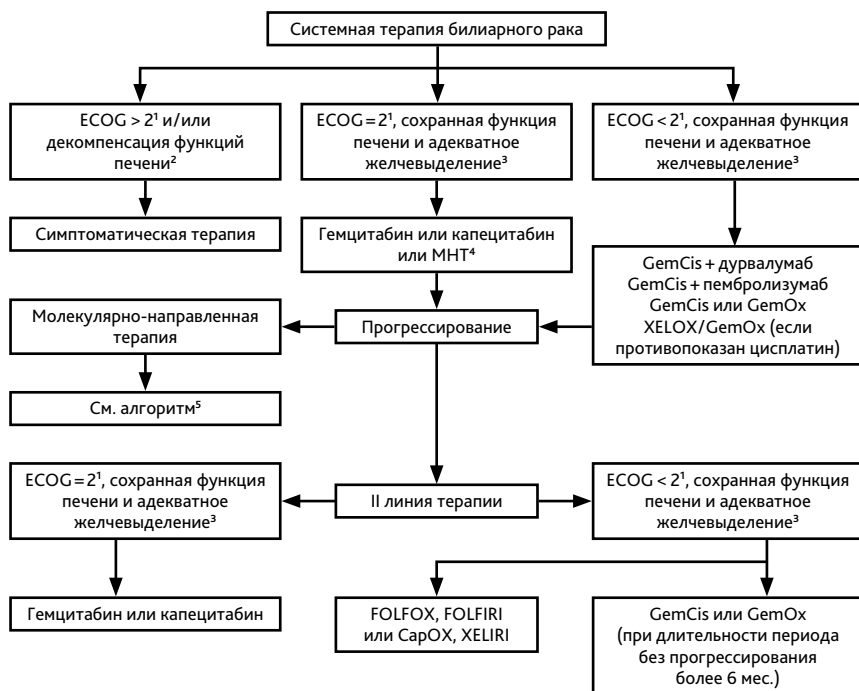


Рисунок 6. Вторая и последующие линии лекарственного лечения ГЦР



¹ ECOG 2 за счет общего состояния пациента, распространенности опухолевого процесса кроме патологического перелома костей;

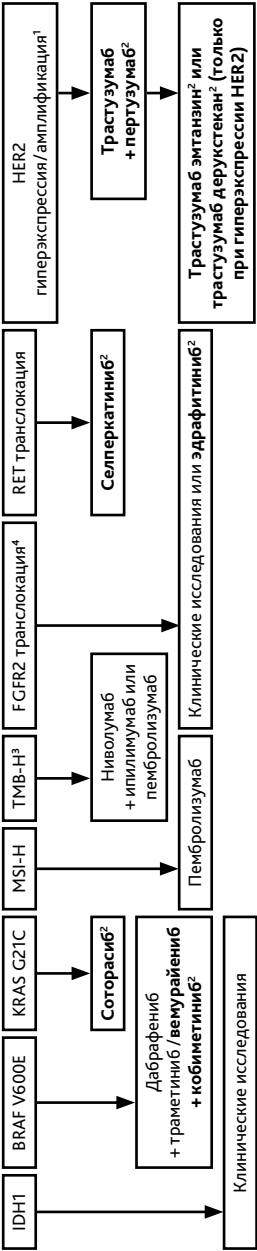
² Оценка белково-синтетической, детоксикационной и экскреторной функции печени см. раздел 2.3.2 Оценка функционального статуса печени

³ См. Алгоритм желчевыделения

⁴ МНТ (молекулярно-направленная терапия) при выявлении соответствующей альтерации, предполагающей высокую вероятность быстрого противоопухолевого ответа (BRAF, HER2, FGFR2)

⁵ Алгоритм «Молекулярно-направленная терапия билиарного рака»

Рисунок 8. Алгоритм лекарственного лечения больных распространенным/метастатическим билиарным раком



¹ Гиперэкспрессия методом иммуногистохимического исследования (ИГХ 3+).
² Препарат зарегистрирован на территории РФ, но не зарегистрирован для терапии билиарного рака.
³ Более 10 mut / mb в гистологическом материале или 16 mut / mb в плазме крови.
⁴ Диагностика методом NGS-тестирования.

Рисунок 9. Молекулярно-направленная терапия билиарного рака

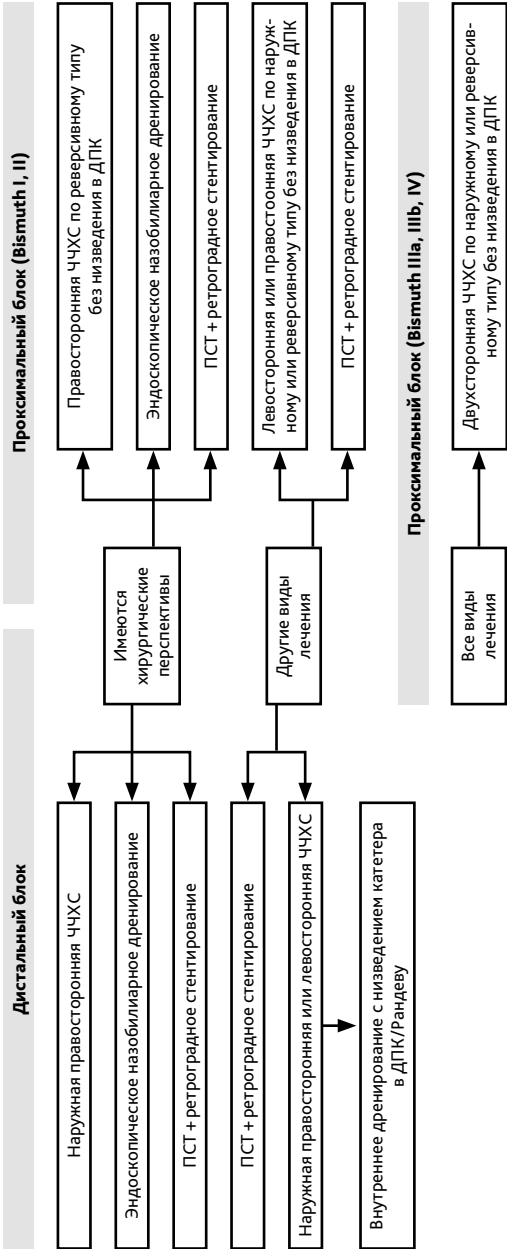


Рисунок 10. Алгоритм лечения билиарной гипертензии

Приложение 1.

LI-RADS применяется для пациентов с высоким риском развития ГЦР, имеющих:

- цирроз печени или
- хронический вирусный гепатит В или
- ГЦР в настоящее время или в анамнезе, включая кандидатов на трансплантацию печени и реципиентов.

LI-RADS не применяется для пациентов:

- без вышеперечисленных признаков;
- младше 18 лет;
- с циррозом вследствие врожденного фиброхолангиокистоза печени;
- с циррозом вследствие наследственной геморрагической телеангиэктазии, синдрома Бадда–Киари, хронического тромбоза портальной вены, сердечной недостаточности, очаговой узловой гиперплазии печени.

LI-RADS применяется для следующих мультифазных методик:

- КТ или МРТ с использованием внеклеточных контрастных препаратов или
- МРТ с использованием гепатоспецифических контрастных препаратов.

LI-RADS не применяется в следующих случаях:

- подтвержденное злокачественное новообразование или
- подтвержденное доброкачественное новообразование, не происходящее из гепатоцитов, например, гемангиома.

ГЛАВНЫЕ КРИТЕРИИ

- Непериферическое контрастирование в артериальной фазе (более выражено, чем паренхима печени)
- Непериферическое вымывание в портальную венозную и отсроченную (гепатоспецифическую) фазы
- Наличие капсулы в портальной или отсроченной фазе (капсула включается в изменение)
- Измерение проводится в той фазе, где границы опухоли видны наиболее четко (нежелательно проводить измерение в артериальной фазе и на ДВИ)

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ

Вероятно ГЦР:

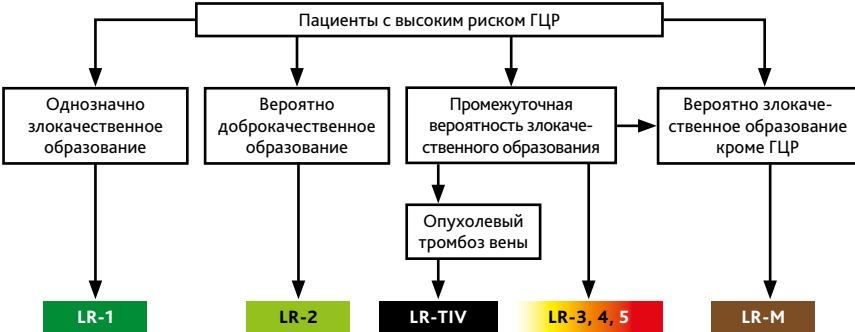
- Умеренная интенсивность в T2
- Ограничение диффузии
- Мозаичная архитектура
- Узел в узле
- Включения жира, гемосидерина
- Геморрагические включения
- Гипоинтенсивность в переходной и гепатоспецифической фазах
- Увеличение диаметра (ниже, чем при пороговом росте)
- Наличие капсулы

Вероятно доброкачественное образование

- Стабильность размера ≥ 2 лет
- Уменьшение размера
- Выраженная гомогенная гиперинтенсивность (гипоинтенсивность) в T2
- Не нарушена архитектура сосудов
- Контрастное усиление соответствует пулу крови
- Изоинтенсивность в гепатоспецифической фазе

Рисунок А. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System).

Комплексная система для стандартизации терминологии, методики проведения и описания результатов медицинской визуализации печени для диагностики ГЦР у пациентов группы высокого риска



		Гипо- или изоинтенсивность в артериальную фазу сканирования		Диффузное гетерогенное усиление в артериальную фазу (непериферическое)		
		Размер в мм				
		< 20	≥ 20	< 10	10–19	≥ 20
• Усиление капсулы • Вымывание (непериферическое) • Рост образования¹	Нет признаков	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	Один признак	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4 LR-5	LR-5
	≥ 2 признаков	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5

¹ Пороговое значение роста: ≥50% увеличение размеров образований за ≤ 6 месяцев.

Рисунок В. Алгоритм рентгенологической диагностики образований печени при подозрении на ГЦР по шкале LI-RADS