

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-17>

**Цитирование:** Бредер В.В., Абдурахманов Д.Т., Базин И.С. и соавт. Злокачественные опухоли печени и желчевыводящей системы. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):414–463.

## ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ

*В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).*

**Коллектив авторов:** Бредер В.В., Абдурахманов Д.Т., Базин И.С., Балахнин П.В., Ледин Е.В., Медведева Б.М., Мозерова Е.Я., 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, ниволюмаб, ипилимумаб, тремелимумаб, АФП; рак билиарного тракта, холангиокарцинома, рак желчного пузыря, химиотерапия, химиолучевая терапия, СА19-9, дурвалумаб, пембролизумаб

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 внутripеченочной холангиокарциномы.

Для ГЦР и внутripеченочной 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 внутриорганном 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.

## 1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ ГЦР

### 1.1. 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 состояния печени, объективное состояния больного и предполагаемую эффективность лечения.

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

#### ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК

##### Первичная опухоль (T)

T<sub>x</sub> — оценить первичную опухоль невозможно;

T<sub>0</sub> — признаков первичной опухоли нет;

T<sub>1a</sub> — одиночная опухоль < 2 см в наибольшем измерении, с сосудистой инвазией или без нее;

T<sub>1b</sub> — одиночная опухоль > 2 см в наибольшем измерении, без сосудистой инвазии;

T<sub>2</sub> — одиночная опухоль с сосудистой инвазией > 2 см или множественные опухоли не более 5 см в наибольшем измерении;

T<sub>3</sub> — множественные опухоли, одна из которых > 5 см в наибольшем измерении;

T<sub>4</sub> — 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 класси-

фикации Child–Turcotte–Pugh (СТР) А-В < 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 (ЕСОГ 0 баллов) и сохранной функции печени.
- **Промежуточная стадия (BCLC B)** — изолированное бессимптомное множественное опухолевое поражение печени без макрососудистой инвазии, у больных в удовлетворительном состоянии (ЕСОГ 0 баллов) при сохранной функции печени. Эта стадия разделена на три подгруппы:
  - В1 — 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);
  - В2 — 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;
  - В3 — диффузно-инфильтративное или многоочаговое билобарное поражение печени.
- **Распространенная стадия (BCLC C)** — объективное состояние пациента ЕСОГ 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 В/С ≥ 8 баллов).

## 2. ДИАГНОСТИКА

### 2.1. 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 с контрастным усилением (или мультифазной КТ) с контрастным усилением. В случае неоднозначных результатов МРТ и КТ исследований, при поиске раннего ГЦР у пациентов с циррозом, для выявления косвенных признаков микрососудистой инвазии, а также перед выполнением трансплантации для выявления максимального количества опухолевых узлов, требуется выполнение МРТ с гадооксетовой кислотой (EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma]. *Hepatology*, February 2025. vol. 82 j 315–374).

## 2.2. Особенности диагностического алгоритма при ПРП

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

### 2.2.1. 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, гепатохолангиокарциномой, 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 ГЦП по шкале CTP, ALBI, MELD);
- определение фоновой патологии печени (развернутый диагноз, если присутствует, оценка выраженности, прогноза для жизни);
- лучевая диагностика распространенности опухолевого процесса;
- морфологическое подтверждение диагноза (при циррозе печени возможна клинико-рентгенологическая диагностика);
- ЭГДС: наличие/степень варикозного расширения вен пищевода/желудка, эрозивно-язвенных изменений слизистой.

### 2.2.2. 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 А (5 баллов) по Чайлд–Пью;
- ALBI 1 балл;
- ранее не было признаков декомпенсации печени;
- получает этиотропное лечение (при необходимости);
- индекс MELD  $\leq$  9 баллов;
- нет клинически значимой портальной гипертензии (нет асцита, энцефалопатии, варикозно расширенных вен пищевода и/или желудка 2–3 степени).

**Субоптимальный резерв печени:**

- класс А (5 баллов (после рекомпенсации) или 6 баллов) по Чайлд–Пью;
- ALBI 1 или 2а балл.

**Ограниченный резерв печени:**

- класс В (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 и манифестная портальная гипертензия (асцит, энцефалопатия, рецидивирующие кровотечения из ВРВ пищевода и/или желудка).

Сохранной или компенсированной функция печени может рассматриваться у пациентов с оптимальным или субоптимальным резервом печени, в этом случае возможно выполнение практически любых хирургических, локорегионарных и химиотерапевтических методов лечения опухоли печени; при ограниченном резерве печени рекомендуется консультация гастроэнтеролога/гепатолога на предмет возможной рекомпенсации цирроза в результате успешной этиотропной терапии, лечения и коррекции осложнений цирроза печени (Клинические рекомендации Минздрава РФ по лечению цирроза печени, [https://www.gastro.ru/userfiles/R\\_liver\\_cirrhosis.pdf](https://www.gastro.ru/userfiles/R_liver_cirrhosis.pdf)). Критерии рекомендации согласно BAVENO VII включают в себя обязательное сочетание всех нижеперечисленных факторов:

1. стойкое подавление или устранение причины цирроза печени;
2. устранение асцита и печеночной энцефалопатии без продолжения соответствующей поддерживающей терапии, отсутствие рецидива кровотечения из варикозных вен в течение не менее 12 мес.;
3. стойкое улучшение синтетической функции печени (на основании показателей альбумина, билирубина и МНО).

Клинически значимая портальная гипертензия определяется как:

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

или

- плотность печени (эластометрия, FIBROSCAN)  $\geq 25$  кПа

или

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

или

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

При наличии клинически значимой портальной гипертензии с целью профилактики развития осложнений (асцит, прогрессирование варикозных вен пищевода и желудка) рекомендуется лечение карведилолом в начальной дозе 6,25 мг/сут с постепенным увеличением дозы (максимально до 25 мг/сут) до достижения ЧСС в пределах 55–60 уд/мин, при этом уровень АД должен быть не ниже 100 и 60 мм рт ст.

**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:

$$\log_{10}(\text{bilirubin } [\mu\text{mol/L}]) \times 0,66 + \text{albumin } [\text{g/L}] \times (-0,085) \quad ;$$

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 (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).

### 2.2.3. 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).
- Для выявления раннего ГЦР у пациентов с циррозом, косвенных признаков микрососудистой инвазии, максимального количества опухолевых узлов в печени перед трансплантацией и в сложных диагностических случаях отдать предпочтение МРТ с гадооксетовой кислотой.
- 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 в артериальную фазу артериогепатикографии (ПДКТ-АФАГ) является обязательным этапом интраоперационной диагностики ГЦР при проведении ТАХЭ, даже если на предоперационном этапе было выполнено МСКТ и/или МРТ-исследование. Для дифференциальной диагностики мелких узлов ГЦР с гипervasкулярными доброкачественными образованиями (аретриопортальные фистулы и пр.) целесообразно выполнять также ПДКТ-сканирование в капиллярную (ПДКТ-КФАГ) или венозную фазу (ПДКТ-ВФАГ) ПДКТ-артериогепатикографии. В случае интраоперационного обнаружения новых узлов ГЦР, требующих рестадирования заболевания, допускается проведение однократной процедуры ТАХЭ с последующим обсуждением на МДК и смены тактики дальнейшего лечения.
- ПДКТ-АФАГ в сочетании с ПДКТ-КФАГ или ПДКТ-ВФАГ рекомендуется пациентам в качестве предоперационной диагностики перед проведением трансплантации печени, резекции печени и абляции узлов ГЦР в тех случаях, когда выполнение МРТ с гепатотропным контрастным препаратом невозможно или затруднено.
- ПЭТ-КТ может быть эффективна для выявления внепеченочных метастазов (с  $^{18}\text{F}$ -холином и  $^{18}\text{F}$ -ФДГ). ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -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) (см. рисунки А, В, 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	<input type="checkbox"/> Адекватное <input type="checkbox"/> Неадекватное (артефакты, пациент не мог задерживать дыхание и пр.)
Структура паренхимы печени	<input type="checkbox"/> Однородная <input type="checkbox"/> Неоднородная (жировая дистрофия, цирроз, гемохроматоз и пр.)
Размеры печени	<input type="checkbox"/> Не увеличены <input type="checkbox"/> Увеличены (указать размеры)
Очаговые изменения	<input type="checkbox"/> Не выявлены <input type="checkbox"/> Выявлены (указать количество)
Количество очагов	<input type="checkbox"/> Единичные (менее 6 шт) <input type="checkbox"/> Множественные (более 6 шт)
Локализация	Указать сегмент(ы)
Размер	Указать размер (если множественные, то у 5 наиболее крупных)
Характер контрастирования	<input type="checkbox"/> Непериферическое накопление контрастного препарата в ранние фазы исследования и периферическое вымывание в поздние фазы исследования (характерно для ГЦР) <input type="checkbox"/> Центростремительный характер контрастирования (характерно для холангиокарциномы (ХК))
Вспомогательные семиотические признаки ГЦР	<input type="checkbox"/> Наличие капсулы <input type="checkbox"/> Мозаичная структура <input type="checkbox"/> Внутритропухолевый жир <input type="checkbox"/> Геморрагические включения <input type="checkbox"/> «Узел в узле»
Тромбоз воротной вены и ее ветвей	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да (опухолевый или неопухолевый)
Тромбоз печеночных вен, НПВ	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да (опухолевый или неопухолевый)
Холангиоэктазия	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да (указать уровень блока)
Присутствие спутанных очагов вокруг основного узла	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да (указать размер, количество)
Косвенные МР-признаки микрососудистой инвазии (МРТ с примовистом + DWI)	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да (указать размер области поражения)

Увеличенные лимфатические узлы в воротах печени	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да (указать размер, количество)
Косвенные признаки портальной гипертензии	<input type="checkbox"/> Спленомегалия <input type="checkbox"/> Варикозное расширение вен пищевода, желудка <input type="checkbox"/> Наличие портосистемных коллатералей <input type="checkbox"/> Обструкция воротной вены <input type="checkbox"/> Асцит <input type="checkbox"/> Кавернозная трансформация воротной вены

#### 2.2.4. Морфологическое подтверждение диагноза

Биопсия рекомендуется при выявлении любого опухолевого образования в печени при отсутствии цирроза или хронического вирусного гепатита В и/или С, поскольку критерии LI-RADS неприменимы к этой группе пациентов; при выявлении опухолевого образования в цирротической печени у пациентов категории LR-4, LR-M, LR-TIV; у пациентов с типичными рентгенологическими признаками ГЦР при кардиальном циррозе, врожденном фиброзе печени или циррозе из-за сосудистого заболевания (синдром Бадда–Киари, наследственная геморрагическая телеангиэктазия или узелковая регенеративная гиперплазия); при повышении уровня опухолевых маркеров СА 19–9 или РЭА с подозрением на внутripеченочную холангиокарциному или гепатохолангиокарциному. Отрицательный результат биопсии не исключает диагноза злокачественной опухоли печени и предполагает дальнейшее наблюдение с возможностью повторных биопсий.

Биопсия локального образования в цирротической печени не нужна, если: 1) не планируется какого-либо лечения в связи с декомпенсированным циррозом и/или другой тяжелой патологией; 2) планируется резекция печени; 3) при циррозе мультифазная КТ и/или МРТ с контрастированием описывают признаки, специфичные для ГЦР (LR-5).

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 данных должно приниматься на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме с участием высококвалифицированного рентгенолога, имеющего опыт диагностики опухолей печени.

При верификации опухоли в печени предпочтительна инцизионная (core-) 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.

### Основные принципы морфологической диагностики ГЦР в работе с биопсийным материалом

1. Цель — гистологическое подтверждение первичной опухоли печени
2. При необходимости (в случаях несовпадения данных визуальных методов исследования с гистологическим диагнозом, подозрении в отношении гепатоцеллюлярного рака, дифференциальным диагнозом между гепатоцеллюлярной аденомой и гепатоцеллюлярным раком, холангиокарциномой/метастатическим поражением и гепатоцеллюлярным раком) — проведение иммуногистохимического исследования с соответствующим набором антител.
3. Должны быть указаны следующие параметры — микрососудистая инвазия, очаги с низкой степенью дифференцировки и отсутствием дифференцировки (недифференцированные), с холангиоцеллюлярной дифференцировкой (вероятность комбинированного гепатоцеллюлярного рака/холангиокарциномы). При получении адекватного материала необходимо указывать гистологический тип ГЦР (стеатогепатитный, светлоклеточный, макротрабекулярный, скirrosный, хромофобный, фиброламеллярный, с высоким содержанием лимфоцитов, с высоким содержанием нейтрофилов)

От 2 до 5% первичных опухолей печени составляет комбинированный гепатоцеллюлярный рак/холангиокарцинома. Бифенотипическая дифференцировка основана в первую очередь на рутинной морфологии, которая может быть подтверждена иммуногистохимическим методом с использованием маркеров гепатоцеллюлярной и билиарной дифференцировки. Одного иммуногистохимического метода недостаточно для установления данного диагноза.

Для установления диагноза — комбинированный рак/холангиокарцинома должен быть использован исключительно гистологический метод исследования, приветствуется взятие материала из нескольких участков опухоли (диагностическая биопсия). Окончательный диагноз может быть установлен после резекции опухоли

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

#### 2.2.5. Молекулярно-генетическая диагностика билиарного рака.

Билиарный рак характеризуется высокой частотой и разнообразием молекулярных альтераций, часть из которых может быть мишенью молекулярно-направленной терапии (см раздел 4.4.3.3.2.). Внутривисочечные холангиокарциномы, рак крупных желчных протоков и опухоли желчного пузыря имеют различный спектр молекулярных нарушений. Среди наиболее частых выделяются мутации в генах IDH1/2, транслокации/слияния

FGFR2, которые чаще обнаруживаются при внутривнутрипеченочной холангиокарциноме. В свою очередь, для внепеченочных опухолей более характерны мутации PI3KCA и BRAF V600E, что также может являться важной мишенью в лечении химиорефрактерной опухоли. Для рака желчного пузыря характерно наличие гиперэкспрессии HER2.

## 3. ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК

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. ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ (ПРП)

#### 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 (CP B/C) 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 VCLC 0) у пациентов, не являющихся кандидатами для ТП. Абляция показана как радикальный метод лечения солитарной опухоли диаметром более 2 см (стадия VCLC 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

### 3.1.2.1. Принципы регионарной терапии

Классификация VCLC 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 (VCLC B) ГЦР представлен на рис. 4.

#### 3.1.2.1.1. ТРАНСАРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ

Проведение трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) возможно пациентам в группе очень ранней и ранней стадии заболевания VCLC 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 VCLC B1 в качестве терапии, направленной на понижение стадии (down-stage-терапия).

ТАХЭ в качестве основного лечения рекомендуется больным стадии VCLC 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 VCLC B3) предпочтение отдается лекарственному лечению.

#### 3.1.2.1.2. ТРАНСАРТЕРИАЛЬНАЯ РАДИОЭМБОЛИЗАЦИЯ

Эндоваскулярная эмболизация сосудов при новообразованиях печени и желчевыводящих путей с применением иттрия-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) — трансартериальная радиоэмболизация (ТАРЭ) — может быть альтернативным вариантом лечения пациентов группы VCLC A при одиночных опухолях размерами до 8,0 см, неподходящих под резекцию. Следует проводить селективную/сегментарную трансартериальную радиоэмболизацию (радиационную сегментэктомию) для уменьшения риска нарушения функции печени. У пациентов с распространенной стадией заболевания VCLC C с сегментарным или долевым

опухолевым тромбозом портальной вены, но без экстрапечёночного распространения, ТАРЭ не рекомендуется как альтернатива системной терапии.

### 3.1.2.1.3. СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Стереотаксическая аблативная лучевая терапия (или стереотаксическая радиохирurgia) 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.

Целесообразно применение СТЛТ в качестве bridge-терапии при расположении очага в области главных желчных протоков.

Рекомендовано проведение СТЛТ до СД = 30–50 Гр за 3–5 ежедневных фракций.

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») при условии ожидаемой продолжительности жизни не менее 2 месяцев с момента начала терапии.

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 B3 и BCLC C до BCLC B (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.

### 3.1.3.1. Адъювантная противоопухолевая терапия ГЦР

После радикального лечения ранних стадий ГЦР при сопутствующем хроническом вирусном гепатите В (HBs +, вирусная нагрузка > 10000 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 мультикиназными ингибиторами или иммунотерапия не проводится.

### 3.1.3.2. 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).

При достижении контроля болезни на терапии атезолизумаб + бевацизумаб в течение > 6 месяцев при развитии бевацизумаб-ассоциированных осложнений снижение дозы бевацизумаба, вплоть до его полной отмены не ухудшает отдаленных результатов лечения ГЦР.

Предпочтительным методом выбора терапии I линии также является комбинация тремелимумаба с дурвалумабом, далее — дурвалумаб (режим STRIDE, исследование 3 фазы Himalaya) 1 раз в 4 недели. В это регистрационное исследование не включались пациенты с распространенным тромбозом (тип 3–4, долевые вены и ствол) воротной вены.

В качестве опции двойной иммунотерапии может рекомендована комбинация ниволумаба и ипилимумаба показавшая в рандомизированном клиническом исследовании 3 фазы

(CheckMate 9DW) достоверное преимущество над сорафенибом/ленватинибом в 1 линии лечения распространенного ГЦР в частоте объективных ответов, беспрогрессивной и общей выживаемости.

Возможна монотерапия дурвалумабом, как режим, не уступающий по эффективности сорафенибу (Himalaya), но более благоприятным профилем токсичности. 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. В отдельных случаях при СТР 7 баллов возможно назначение комбинации атезолизумаба и бевацизумаба или ленватиниба. 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 7 баллов. Дозовый режим зависит от веса пациента: для больных с массой тела  $\geq 60$  кг лечение начинается с дозы 12 мг в день, для пациентов с массой  $< 60$  кг — с суточной дозы 8 мг.

Указанные варианты лечения по решению мультидисциплинарного консилиума с участием трансплантолога могут использоваться в качестве терапии понижения стадии (down-staging) или bridge-терапии у потенциальных кандидатов на трансплантацию печени. При эффективном понижении стадии до принятых критериев трансплантации, отсутствии признаков прогрессирования после окончания иммунотерапии трансплантация целесообразна через 2 (3) месяца.

### 3.1.3.3. 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 — 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  $\geq 400$  мг/сут.).

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

Рамуцирумаб назначается пациентам с уровнем АФП  $\geq 400$  нг/мл при прогрессировании ГЦР или непереносимости терапии сорафенибом. Препарат назначается пациентам в удовлетворительном общем состоянии (ЕСОГ 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.

**Таблица 3.** Рекомендуемые режимы лекарственной терапии гепатоцеллюлярного рака

• Атезолизумаб 1200 мг в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели длительно <sup>1</sup> (МКЗ I-B)
• Тремелиумаб 300 мг однократно + дурвалумаб 1500 мг в/в 1 раз в 4 недели длительно (STRIDE) (МКЗ I-A) <sup>1</sup>
• Дурвалумаб 1500 мг в/в 1 раз в 4 недели длительно (МКЗ III-C)
• 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 <sup>1</sup> при СТР В7–8
• Сорафениб 400 мг × 2 раз/сут. внутрь длительно <sup>1</sup> (МКЗ I-C)
• Ленватиниб 8/12 мг (при массе тела < 60/≥ 60 кг) 1 раз/сут. внутрь длительно <sup>1</sup> (МКЗ II-B)
• Регорафениб 160 мг/сут. внутрь в 1–21-й день каждые 4 недели (МКЗ I-B)
• Кабозантиниб 60 мг внутрь 1 раз/сут. длительно (МКЗ I-D)
• Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели длительно (МКЗ I-D)
• Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 недели длительно (или 400 мг 1 раз в 6 недель) (МКЗ I-D)
• 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 (для I линии системной терапии: МКЗ I-D)

<sup>1</sup> Может применяться во второй линии лечения.

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 ленватиниба 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, так как сопряжена с крайне высоким риском иммуно-опосредованного гепатита вплоть до отторжения органа.

## 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 И СТАДИРОВАНИЕ

#### 4.2.1. Стадирование

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

## ВНУТРИПЕЧЕНОЧНАЯ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМА (ХК)

### Первичная опухоль (Т)

- Тх — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- Т0 — первичная опухоль не определяется;
- Тis — рак *in situ* (внутрипротоковая опухоль);
- Т1 — солитарная опухоль без инвазии сосудов, < 5 см или > 5 см;
- Т1а — солитарная опухоль < 5 см без инвазии сосудов;
- Т1b — солитарная опухоль > 5 см без инвазии сосудов;
- Т2 — солитарная опухоль с внутripеченочной инвазией сосудов или множественные опухолевые узлы в сочетании или без инвазии сосудов;
- Т3 — опухоль, прорастающая висцеральную брюшину;
- Т4 — опухоль, вовлекающая местные структуры путем прямой инвазии.

### Регионарные лимфатические узлы (N)

- Nх — 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 околодвенадцатиперстные и перипанкреатические лимфатические узлы.

Для всех внутripеченочных ХК отдаленным считается метастазирование в чревные, парааортальные или паракаважные лимфатические узлы. Типичными участками отдаленного распространения являются внутripеченочные очаги (которые классифицируются в категории Т 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 внутривенных желчных протоков (AJCC)

Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
	любая	N1	M0
IV	любая	любая	M1

**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) 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.

К регионарным относятся лимфатические узлы ворот печени, вдоль пузырного и общего желчного протоков, воротной вены, печеночной артерии, а также задние панкреатодуоденальные 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 —  $\geq 4$  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 IIА	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадия IIВ	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
Стадия IIIА	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
Стадия IIIВ	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

**РАК ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ****Первичная опухоль (Т)**

- ТХ — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- Т0 — первичная опухоль не определяется;
- Тis — рак *in situ*;
- Т1 — опухоль прорастает в собственную пластинку или мышечный слой;
- Т1а — опухоль прорастает в собственную пластинчатую оболочку;
- Т1b — опухоль прорастает в мышечный слой;
- Т2 — 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;
- Т2а — опухоль проникает в перимускулярную соединительную ткань на брюшной стороне без вовлечения серозы (висцеральной брюшины);
- Т2в — опухоль проникает в перимускулярную соединительную ткань на печеночной стороне без врастания в печень;
- Т3 — 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);
- Т4 — инвазия опухоли в воротную вену или печеночную артерию или инвазия двух и более органов и структур.

**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  $\geq 4$  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	T	N	M
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIА	T2а	N0	M0
Стадия IIВ	T2в	N0	M0
Стадия IIIА	T3	N0	M0
Стадия IIIВ	T1–3	N1	M0
Стадия IVА	T4	N0–1	M0
Стадия IVВ	Любая Т	N2	M0
	Любая Т	Любая N	M1

#### 4.2.2. Анатомическая классификация, особенности распространения.

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 внутривнутрипеченочному 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 об основном 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 внутривнутрипеченочного 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 стадирования 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. Внутривнутрипеченочную 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 внутривнутрипеченочной 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 внутривнутрипеченочной 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 (HerPар1, AFP и *glypican 3*); маркерами холангиоцитов являются СК19 и СК7, «стволовыми» маркерами — ЕрСАМ, СК19, 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 СА19–9 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 остаётся единственным методом, способным излечить пациента с резектабельной опухолью билиарного тракта. Цель хирургического лечения — достижение R0-резекции, что ассоциируется с наилучшей выживаемостью.

Трансплантация печени может обсуждаться для тщательно отобранных пациентов с ранней стадией рака внепечёночных 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 жёлчного пузыря входе 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 лапаротомии.

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

При внепечёночных опухолях, как правило, требуется выполнение резекции головки поджелудочной железы и лимфодиссекции — стандартная панкреатодуоденальная резекция.

Согласно результатам рандомизированного исследования III фазы GAIN, проведение 3 циклов предоперационной химиотерапии по схеме GemCis (табл. 8) у пациентов с резектабельной опухолью билиарного тракта обеспечивает достоверное улучшение общей выживаемости и частоты R0-резекций по сравнению с хирургическим лечением на первом этапе. В связи с этим неоадъювантная терапия может быть рассмотрена у пациентов с высоким риском R1-резекции или в случае неблагоприятных биологических признаков опухоли. Решение о проведении предоперационной терапии принимается мультидисциплинарной командой.

###### 4.4.1.2. Адъювантная терапия

Всем пациентам с проведенным на первом этапе хирургическим лечением 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). У пациентов, получивших предоперационную терапию по протоколу GAIN, вопрос о целесообразности адъювантного лечения решается индивидуально с учётом патоморфологического ответа и общего состояния.

При отсутствии признаков резидуальной опухоли возможно динамическое наблюдение. В остальных случаях может быть рассмотрено продолжение системной терапии — проведение 3 курсов GemCis.

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 адьювантной 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 отдалённым метастазированием.

Рекомендовано проведение послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) с использованием технологий 3D-конформной ЛТ/лучевой терапии с модуляцией интенсивности/объемно-модулированной лучевой терапии. Объем облучения должен включать ложе удаленной опухоли и регионарные лимфоузлы (лимфоузлы ворот печени, чревные, верхние брыжеечные, желудочно-печеночные и парааортальные при дистальном расположении опухоли до СД = 45–46 Гр с РД = 1,8–2 Гр/фракция и до 50–60 Гр с РД = 1,8–2 Гр/фракция на ложе опухоли в зависимости от края резекции.

#### 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. Неоадьювантная лучевая терапия в настоящее время не рекомендована в связи с недостаточностью доказательств эффективности.

При нерезектабельном процессе сочетание системного лечения с любым вариантом локального воздействия (абляция, трансартериальные методы (радиоэмболизация, химиоэмболизация и внутриартериальная химиотерапия), лучевая терапия) обеспечивает наилучшие результаты общей выживаемости и могут применяться у отдельных пациентов с внутripеченочной холангиокарциномой с изолированным поражением печени при исчерпанности возможностей других основных видов лечения, в рамках научных протоколов и не рекомендуются к рутинному применению. Среди методов лучевой терапии предпочтительнее использование стереотаксической лучевой терапии в дозах 40–60 Гр за 3–5 фракций (BED10 > 100 Гр) при соблюдении ограничений на органы риска. При невозможности выполнения СТЛТ в центрах с достаточным опытом показано проведе-

ние лучевой терапии в режиме гипофракционирования (СД = 58–67,5 Гр за 15 фракций, EQD2 = 80,5 Гр) с применением фотонов или протонов. При невозможности проведения СТЛТ/гипофракционной ЛТ, показана конвенциональная лучевая/химиолучевая терапия с капецитабином (СД = 60 Гр/30 фракций). В центрах, обладающих достаточным опытом возможно проведение сочетанной лучевой терапии: дистанционной лучевой терапии (СД = 50 Гр с РД = 1,8–2 Гр) с последующей чрескожной чрезпеченочной HDR-брахитерапией (СД = 18 Гр с РД = 6 Гр).

#### 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. Последующие линии системной терапии рассматриваются при ожидаемой продолжительности жизни пациента более 2 месяцев.

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 <sup>1</sup>	Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 25 мг/м <sup>2</sup> 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 (МКЗ I–D)
GemCis + пембролизумаб <sup>1</sup>	Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни без ограничения продолжительности применения + цисплатин 25 мг/м <sup>2</sup> 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 (МКЗ I–D)
5-фторурацил + кальция фолинат	Кальция фолинат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 ч с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м <sup>2</sup> и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м <sup>2</sup> (1200 мг/м <sup>2</sup> в сутки) в/в каждые 2 нед.
Капецитабин (адьювантный)	Капецитабин по 1250 мг/м <sup>2</sup> × два раза в день внутрь в 1–14-й дни каждые 3 недели
GemCis	Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 25 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели
Гемцитабин	Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й дни каждые 3 недели
GemOx	Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 недели ИЛИ Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> + оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 2 недели
CapOx	Капецитабин по 1000 мг/м <sup>2</sup> × два раза в день внутрь в 1–14-й дни + оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> в/в 2-часовая инфузия в 1-й день каждые недели
FOLFOX	Оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 2-часовая инфузия в 1-й день + кальция фолинат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов параллельно с оксалиплатином с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м <sup>2</sup> и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м <sup>2</sup> (1200 мг/м <sup>2</sup> в сутки) в/в каждые 2 нед.
FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> в/в 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 ч параллельно с иринотеканом с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м <sup>2</sup> и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м <sup>2</sup> (1200 мг/м <sup>2</sup> в сутки) в/в каждые 2 недели
Капецитабин (режим I и последующей линии)	Капецитабин по 1000 мг/м <sup>2</sup> × два раза в день (2000 мг/м <sup>2</sup> в сутки) внутрь в 1–14-й дни каждые 3 недели
XELIRI	Иринотекан 200 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, капецитабин 1800 мг/м <sup>2</sup> в сутки в 2 приема 1-й — 14-й дни. Интервал — 3 недели
Иринотекан	Иринотекан 250 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 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 (МКЗ III-A)

Название режима	Схема лечения
<b>Ниволумаб и ипилиумаб<sup>1</sup></b> (ТМВ-Н опухоли)	<b>Ниволумаб<sup>1</sup></b> 240 мг 1 раз в 2 недели в/в + <b>ипилиумаб<sup>1</sup></b> 1 мг/кг в/в 1 раз в 6 недель до 2 лет (МКЗ III-A)
<b>BRAF + MEK-ингибитор<sup>1</sup></b> (при BRAF V600E)	<b>Вемурафениб<sup>1</sup></b> 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно + <b>кобиметиниб<sup>1</sup></b> 60 мг в сутки 21 день приема, 7 дней перерыв, (МКЗ III-A) или <b>Дабрафениб<sup>1</sup></b> 150 мг внутрь × 2 раза в сутки ежедневно + <b>траметиниб<sup>2</sup></b> 2 мг внутрь × 1 раз в сутки ежедневно длительно (МКЗ III-A)
<b>Регорафениб<sup>1</sup></b>	<b>Регорафениб<sup>1</sup></b> 160 мг внутрь ежедневно 1–21 день каждого 28-дневного цикла (МКЗ II-B)
<b>Трастузумаб + пертузумаб</b> (при гиперэкспрессии или амплификации HER2 и отсутствии мутации в гене RAS)	<b>Трастузумаб</b> 8 мг/кг в/в (нагрузочная доза) в 1-й день 1-го цикла, затем — 6 мг/кг в/в каждые 3 недели, <b>пертузумаб</b> 840 мг в/в (нагрузочная доза) в 1-й день 1-го цикла, затем — 420 мг в/в каждые 3 недели (МКЗ III-B)
Трастузумаб дерукстекан <sup>1,2</sup> (при гиперэкспрессии HER2 и отсутствии мутации в гене RAS)	Трастузумаб дерукстекан <sup>1,2</sup> 5,4 мг/кг в/в — каждые 21 день (МКЗ III-A)
<b>NTRK-ингибиторы<sup>1,2</sup></b> (при NTRK-транслокациях)	<b>Ларотректиниб<sup>1,2</sup></b> 100 мг внутрь × два раза в сутки ежедневно (МКЗ III-A) <b>Энтректиниб<sup>1,2</sup></b> 600 мг внутрь ежедневно (МКЗ III-A)
<b>Селперкатиниб<sup>1,2</sup></b> (при слиянии гена RET)	<b>Селперкатиниб<sup>1,2</sup></b> 160 мг внутрь × 2 раза в день ежедневно (МКЗ III-A)
Пемигатиниб <sup>1,2</sup> (при слиянии гена FGFR2)	Пемигатиниб <sup>1,2</sup> 13,5 мг в сутки внутрь в 14-й дни каждые 3 недели. (МКЗ III-A)
<b>Эрдафитиниб<sup>1,2</sup></b> (при слиянии гена FGFR2)	<b>Эрдафитиниб<sup>1,2</sup></b> 8 мг в сутки × 1 раз в день ежедневно. (МКЗ III-A)
<b>Соторасиб<sup>1,2</sup></b> (только при мутации KRAS G12C)	<b>Соторасиб<sup>1,2</sup></b> 960 мг внутрь × 1 раз в день ежедневно (МКЗ III-A)
<b>Ивосидениб<sup>1,2</sup></b> (только при мутации IDH1)	<b>Ивосидениб<sup>1,2</sup></b> 500 мг внутрь × 1 раз в день ежедневно (МКЗ I-A)

<sup>1</sup> Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в Клинические рекомендации Минздрава РФ.

<sup>2</sup> Препараты не входят в перечень ЖНВЛП.

#### 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. Оптимальный объем молекулярно-генетического тестирования билиарного рака в зависимости от локализации первичной опухоли представлена в табл. 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 комбинации трастузумаба с пертузумабом возможна при гиперэкспрессии или амплификации HER2, выявленной при ИГХ/FISH исследованиях и отсутствии мутации в гене RAS, а назначение трастузумаба дерукстекана только при гиперэкспрессии HER2, выявленной при ИГХ/FISH исследованиях, отсутствии мутации гена RAS и прогрессировании после комбинации трастузумаба и пертузумаба).

При выявлении мутации G12C в гене KRAS возможно назначение соторасиба. Недавно зарегистрированные в РФ ларотрентиниб и энтрентиниб обладают высокой эффективностью при опухолях, несущих транслокации NTRK (табл. 8).

Диагностированная высокая мутационная нагрузка (TMB = 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 внутривенечной ХК мутации IDH1 (ивосидениб), транслокации FGFR (пемигатиниб, футибатиниб, эрдафитиниб), RET (селперкатиниб).

Пациентам с химиорефрактерным билиарным раком, в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1), при отсутствии клинически-значимых молекулярно-генетических альтераций, а также с наличием абсолютных противопоказаний к проведению ПХТ возможно назначение во II и последующих линиях терапии регорафениб. Режим дозирования указан в табл. 8.

**Таблица 9.** Оптимальный объем молекулярно-генетического тестирования билиарного рака в зависимости от локализации первичной опухоли

Тип альтерации	ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ		
	Внутрипеченочная ХК	Внепеченочная ХК	Рак желчного пузыря
MSI-H/dMMR			
Мутация BRAF V600E	+	+	+
Транслокация/сшивка FGFR2	+	+	–
Мутация IDH1	+	+	–
Гиперэкспрессия и/или амплификация HER2 (ERBB2)	+	+	+
Транслокация/сшивка RET	+	+	+
KRAS G12C	+	+	+

## 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 1000000 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 мультиорганном поражении 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  $\beta$ -блокатора в дозе 40–60 мг по 2–3 раза/сут (увеличение дозы — с учетом переносимости, контроля артериального давления). 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 хронического вирусного гепатита.

Независимо от выраженности цитолитического синдрома для улучшения выживаемости пациентам с ГЦР настоятельно рекомендуется противовирусная терапия сопутствующего хронического гепатита В (ДНК HBV > 2 × 10<sup>2</sup> МЕ/мл) аналогами нуклеот (з) идов (энтекавир или тенофовир) и хронического гепатита С ингибиторами протеазы и полимеразы вируса (глекапревир/пибрентавир (только при компенсированной функции печени) или софосбувир/велпатавир) одновременно с лекарственным или интервенционно-радиологическим лечением. При (ре-)активизации хронического вирусного гепатита В или С (рецидив виремии, 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 (Клинические рекомендации Минздрава РФ по лечению цирроза печени, [https://www.gastro.ru/userfiles/R\\_liver\\_cirrhosis.pdf](https://www.gastro.ru/userfiles/R_liver_cirrhosis.pdf)).

При декомпенсированном циррозе — класс СР В-С (> 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 ПРП: при отсутствии убедительных

признаков прогрессии опухоли необходимо активное лечение осложнений цирроза под наблюдением гастроэнтерологов/гепатологов.

При нарастании проявлений печеночной недостаточности ( $CP \geq +2$  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 редуцией дозы препарата.

При стойком ухудшении функции печени ( $CP \geq 9$  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  $\beta$ -адреноблокаторами (предпочтение следует отдавать карведилолу). 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 до 80–160 мг/торасемид до 20–40 мг, 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 ( $CP$  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. 9.

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 вмешательства 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. ПРОФИЛАКТИКА

Учитывая основные факторы риска развития ГЦР и опухолей билиарного рака, к которым относятся вирусные гепатиты, цирроз печени различной этиологии, профилактические мероприятия должны быть направлены на снижение заболеваемости вирусными гепатитами (вакцинация против вирусного гепатита В, лечение вирусных гепатитов) и пропаганду здорового образа жизни.

## 8. 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.

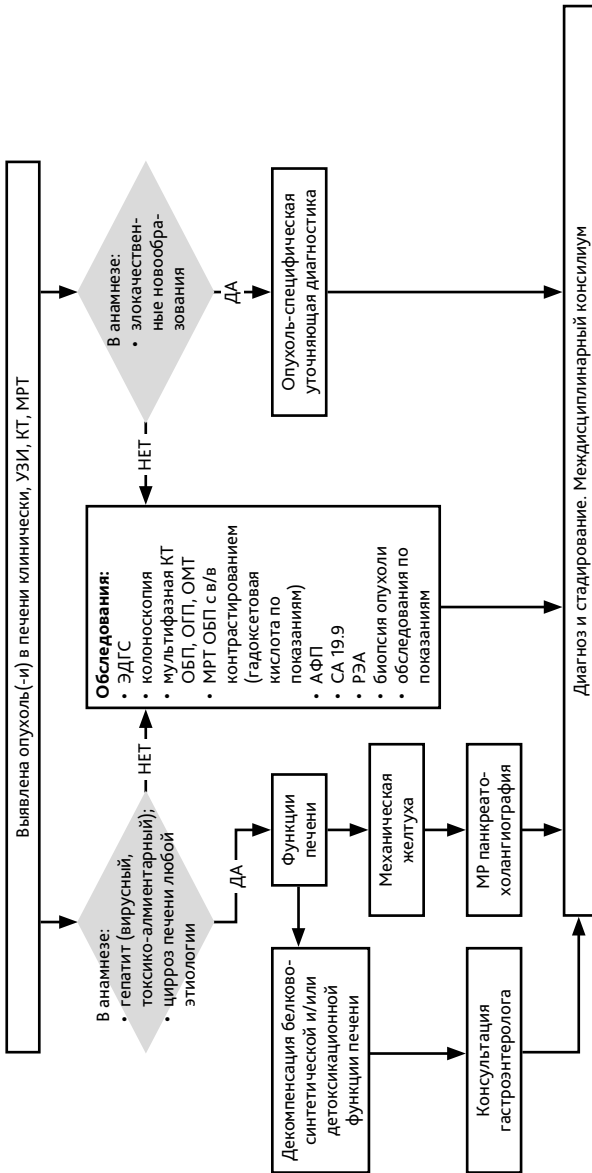
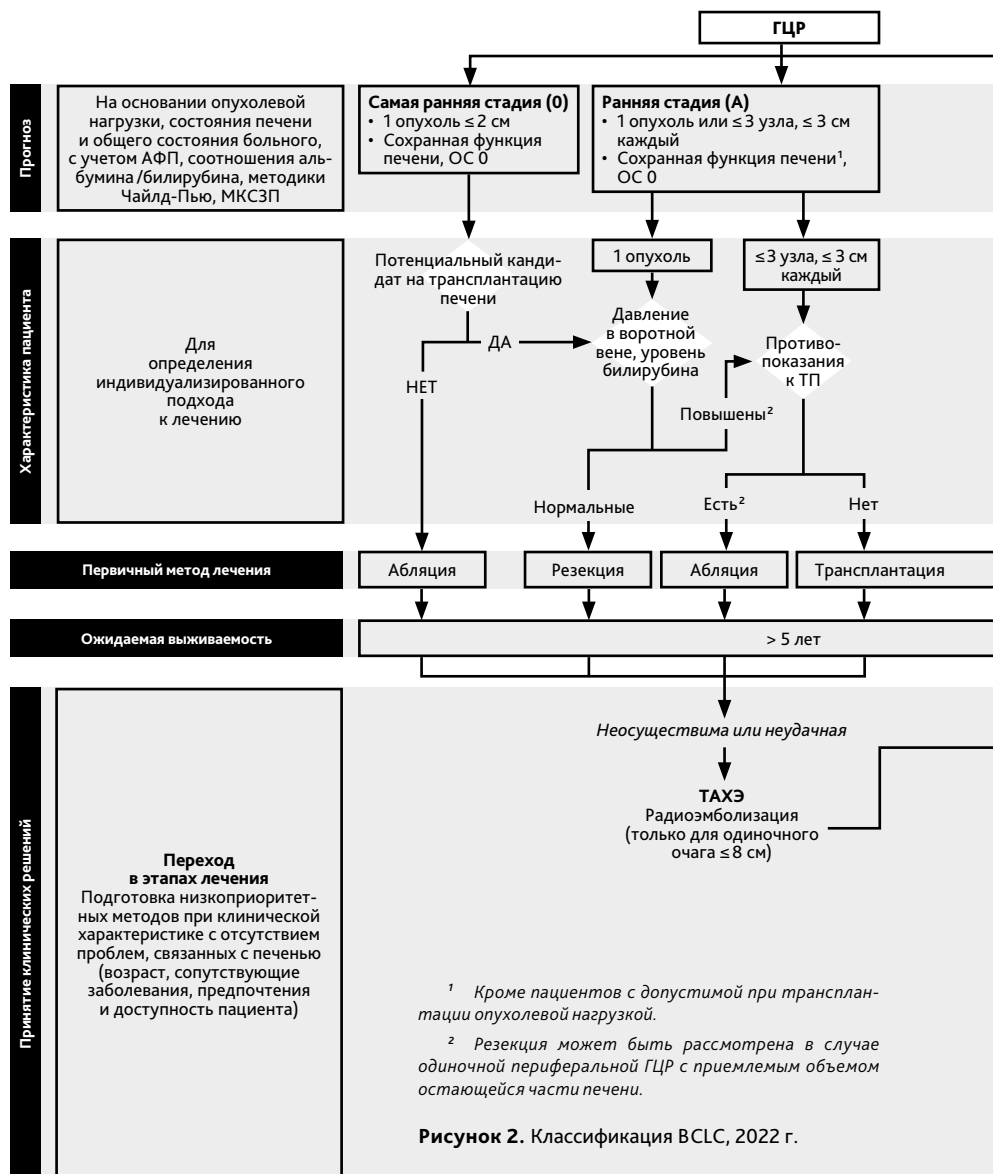


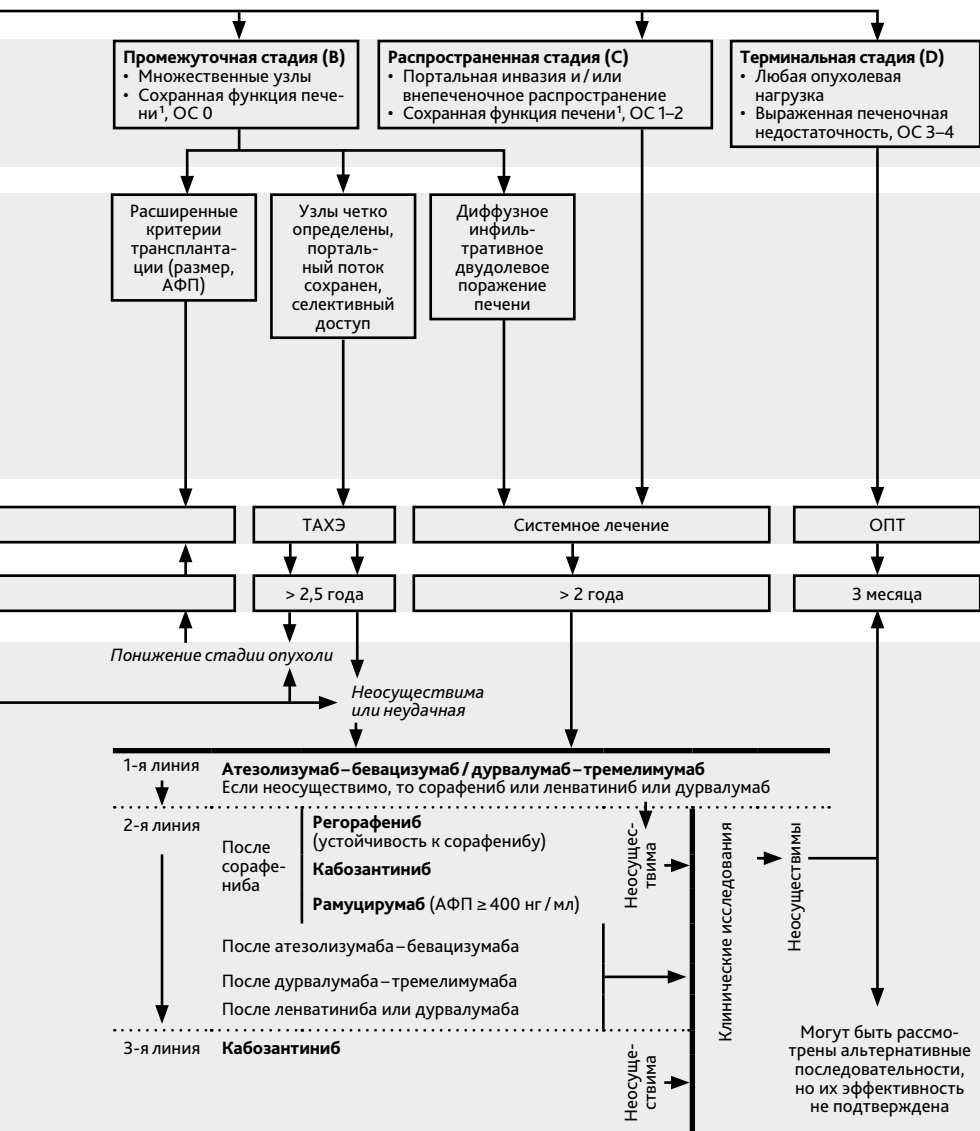
Рисунок 1. Алгоритм уточняющей диагностики при выявлении объемного образования в печени



<sup>1</sup> Кроме пациентов с допустимой при трансплантации опухолевой нагрузкой.

<sup>2</sup> Резекция может быть рассмотрена в случае одиночной периферальной ГЦР с приемлемым объемом остающейся части печени.

**Рисунок 2.** Классификация BCLC, 2022 г.



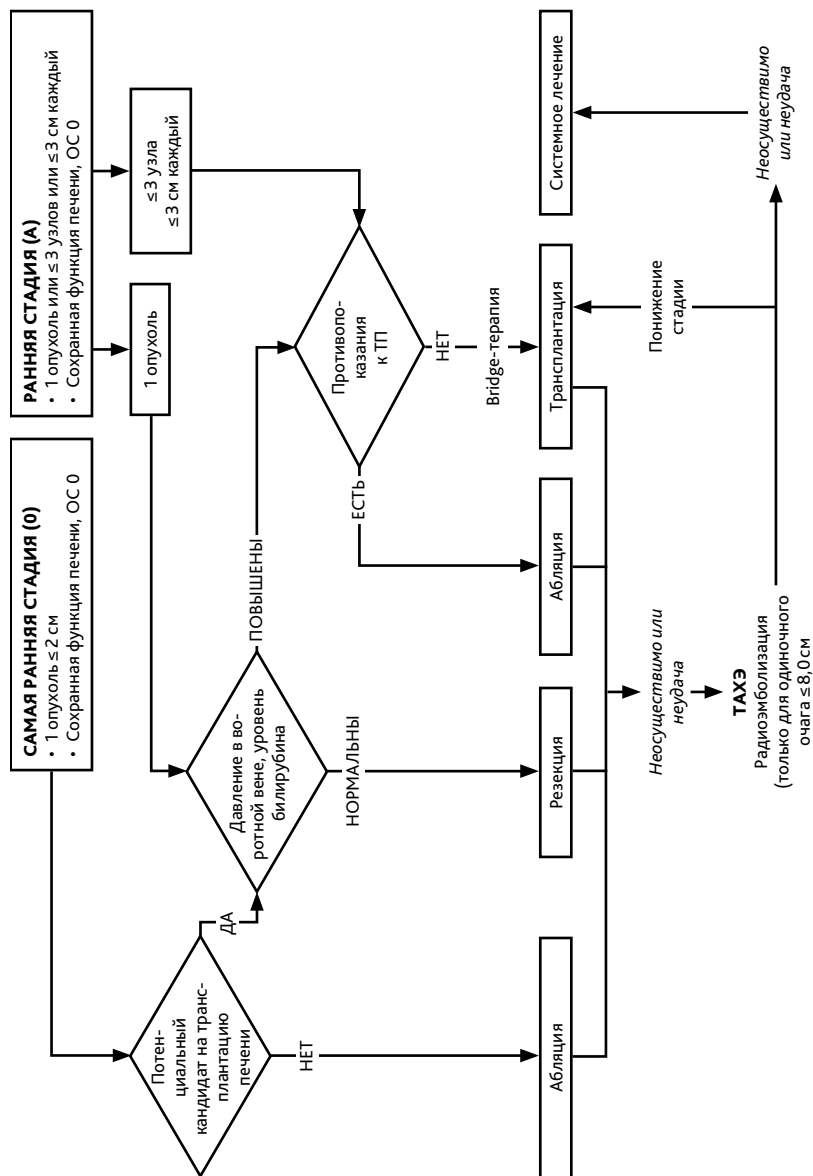
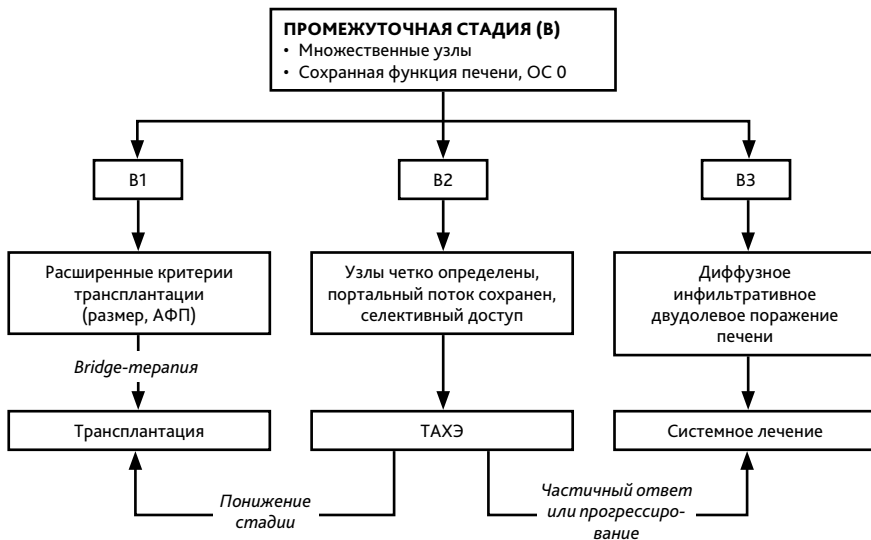
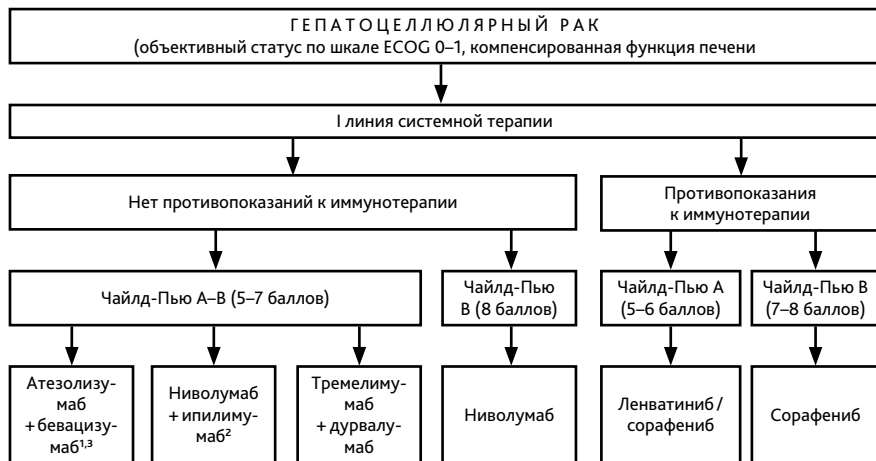


Рисунок 3. Алгоритм выбора варианта локального вида лечения ранних стадий ГЦР



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

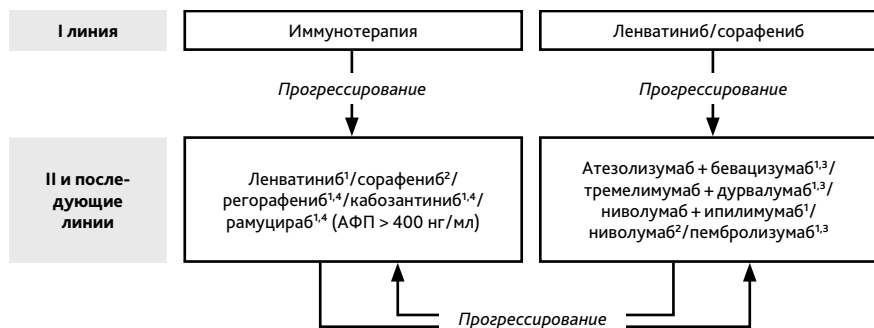


<sup>1</sup> При низком риске кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода.

<sup>2</sup> При Чайлд-Пью А (5–6 баллов).

<sup>3</sup> Возможно назначение при Чайлд-Пью В7.

**Рисунок 5.** Алгоритм I линии системной лекарственной терапии ГЦР



<sup>1</sup> При Чайлд-Пью А.

<sup>2</sup> При Чайлд-Пью В7–8.

<sup>3</sup> Возможно назначение при Чайлд-Пью В7 при условии коррекции уровня альбумина и адекватной терапии диуретиками.

<sup>4</sup> Эффективность доказана при использовании сорафениба в I линии системной терапии.

**Рисунок 6.** Вторая и последующие линии лекарственного лечения ГЦР

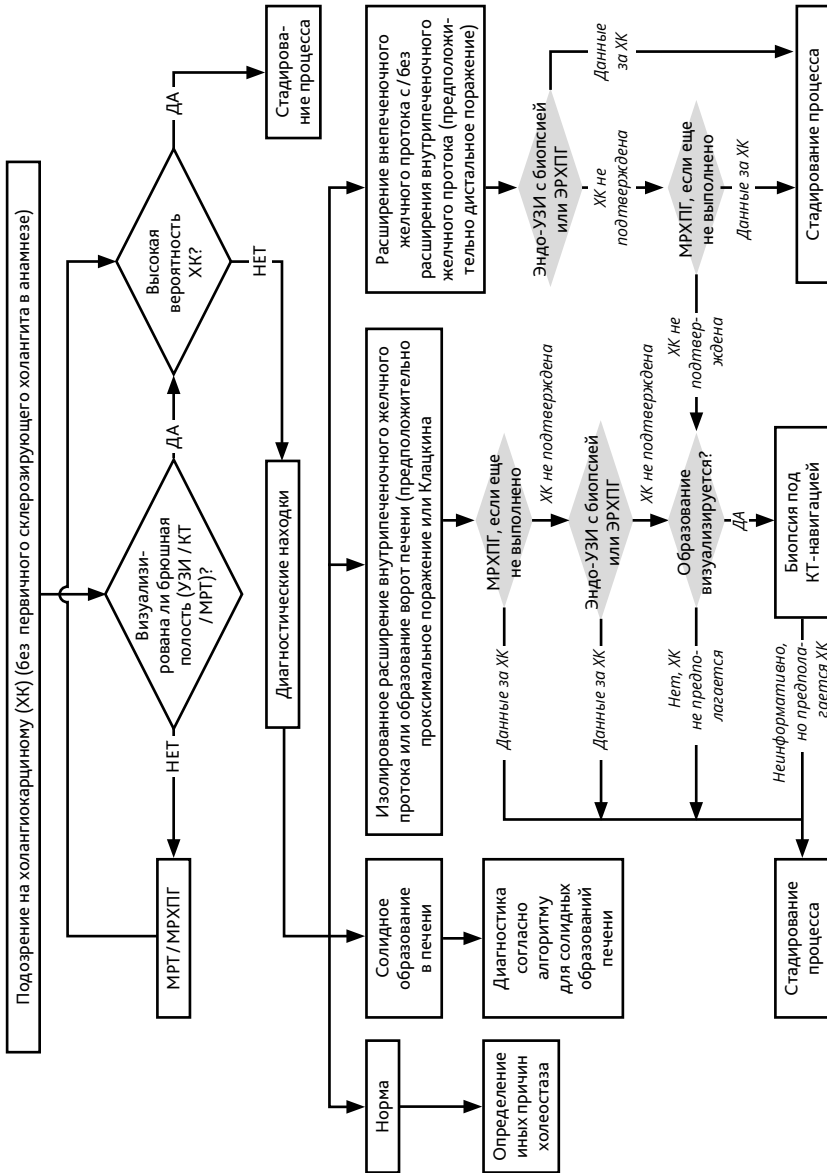
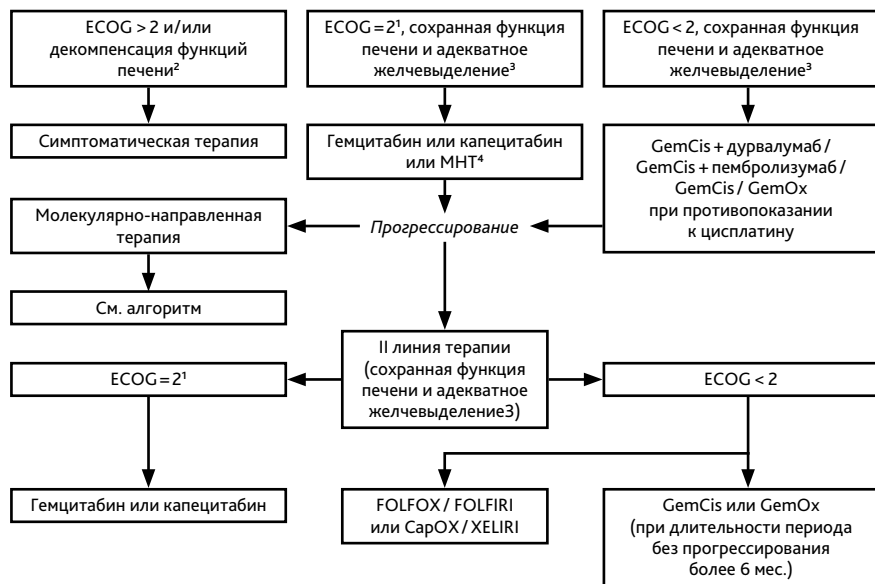


Рисунок 7. Алгоритм уточняющей диагностики при подозрении на билиарный рак



<sup>1</sup> ECOG 2 за счет общего состояния пациента, распространенности опухолевого процесса кроме патологического перелома костей.

<sup>2</sup> Оценка белково-синтетической, детоксикационной и экскреторной функции печени, см. раздел 2.3.2 «Оценка функционального статуса печени».

<sup>3</sup> См. алгоритм желчевыделения.

<sup>4</sup> МНТ (молекулярно-направленная терапия) при выявлении соответствующей альтерации, предрасполагающей высокую вероятность быстрого противоопухолевого ответа (BRAF, HER2, FGFR2).

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

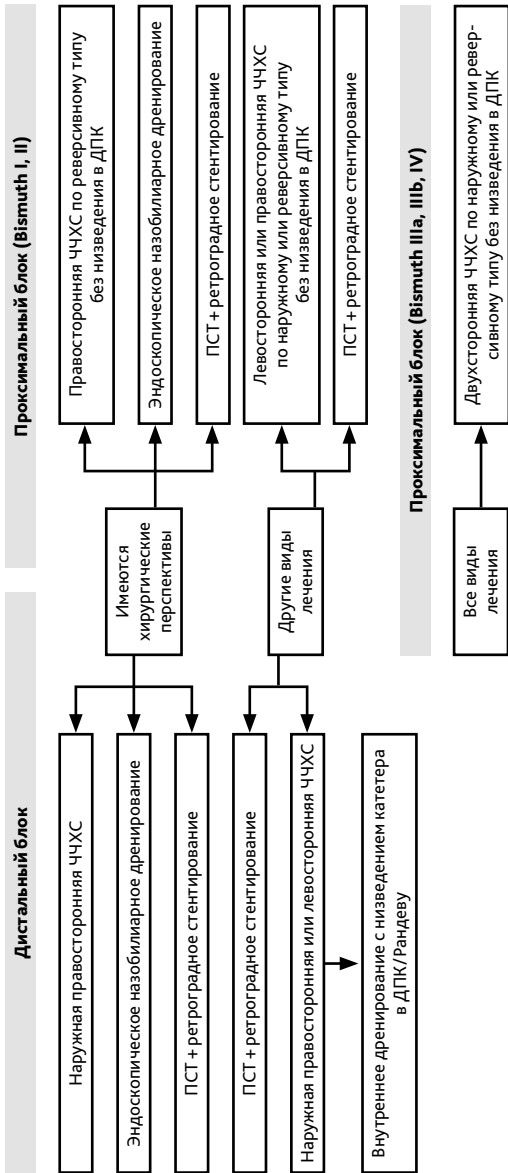


Рисунок 9. Алгоритм лечения билиарной гипертензии

**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 измерение)
- Измерение проводится в той фазе, где границы опухоли видны наиболее четко (нежелательно проводить измерение в артериальной фазе и на ДВИ)

**ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ****Вероятно ГЦР:**

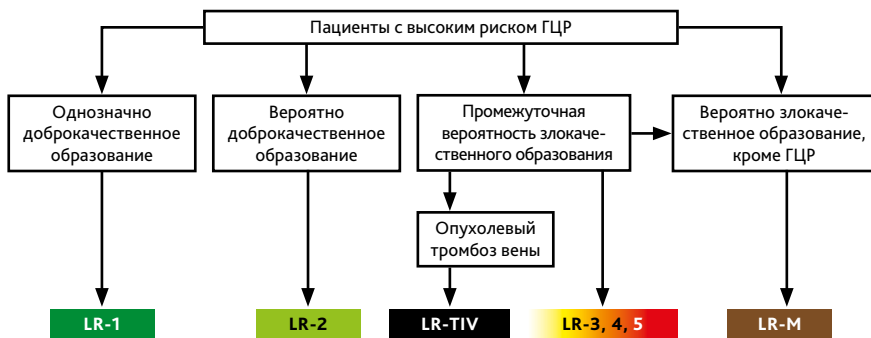
- Умеренная интенсивность в T2
- Ограничение диффузии
- Мозаичная архитектура
- Узел в узле
- Включения жира, гемосидерина
- Геморрагические включения
- Гипоинтенсивность в переходной и гепатоспецифической фазах
- Увеличение диаметра (ниже, чем при пороговом росте)
- Наличие капсулы

**Вероятно доброкачественное образование**

- Стабильность размера  $\geq 2$  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	Размер в мм ≥ 20	< 10	10–19	≥ 20
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Усиление капсулы</li> <li>• Вымывание (непериферическое)</li> <li>• Рост образования<sup>1</sup></li> </ul>	Нет признаков	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	Один признак	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5
	≥ 2 признаков	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5

<sup>1</sup> Пороговое значение роста: ≥ 50 % увеличение размеров образования за ≤ 6 месяцев.

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