

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529

**Цитирование:** Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 ( том 12). 467–529.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ

**Коллектив авторов:** Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В., Медведева Б.М., Моисеенко Ф.В., Мороз Е.А., Петкау В.В., Покатаев И.А.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, фиброламельлярный рак, цирроз печени, ВСЛС, ТАХЭ, РЧА, абляция, иммунотерапия, атезолизумаб, бевацизумаб, сорафениб, регорафениб, ленаватиниб, кабозантиниб, рамуцирумаб, ниволумаб, ипилимумаб, гепатит С, гепатит В, HCV, HBV, АФП; рак билиарного тракта, внутривенечная холангиокарцинома, внепеченочная холангиокарцинома, опухоль Клацкина, рак желчного пузыря, химиотерапия, химиолучевая терапия, CA19-9, дурвалумаб

### 1. КОДИРОВАНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ ПО МКБ-10

Злокачественное новообразование печени и внутривенечных желчных протоков (C22) кодируются по МКБ-10 следующим образом:

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

Злокачественные первичные опухоли печени, наиболее распространенными из которых является первичный рак печени (ПРП), представляют собой разнородную группу заболеваний, развивающихся из компонентов паренхимы печени. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) — наиболее распространённая (около 85 % случаев) злокачественная опухоль

печени, развивающаяся из гепатоцитов. Ее вариантом является фиброламеллярная карцинома (ФЛК) печени или фиброламеллярный рак, который, несмотря на иную молекулярно-генетическую характеристику, классифицируется как вариант ГЦР. Существенно реже (до 15%) встречаются внутripеченочные холангиокарциномы, опухоли из эпителия внутripеченочных желчных протоков (мелкопротоковая и крупнопротоковая), а также комбинированная гепатохолангиокарцинома (кГХК). Крайне редко встречаются опухоли мезенхимального происхождения — саркомы и их клинически более благоприятный вариант — гемангиоэндотелиомы.

ПРП часто манифестирует мультифокальным поражением печени, возможны комбинации различных его вариантов. Описаны случаи синхронного и метакронного ГЦР и внутripеченочной холангиокарциномы.

Разнообразие морфологических вариантов, влияющих на выбор варианта лечения, предопределяет большое значение правильного патоморфологического диагноза. Например, кГХК и мелкопротоковая внутripеченочная холангиокарцинома клинически очень схожи, однако их молекулярно-генетические характеристики различаются между собой и расходятся с таковыми для ГЦР. В этих клинических рекомендациях будет представлена международная гистологическая классификация опухолей печени и желчевыводящих путей (прил. 1), в том числе доброкачественных и предопухолевых состояний с уточнениями и рекомендациями по патоморфологическому и молекулярно-генетическому исследованиям (прил. 2).

Для ГЦР и внутripеченочной холангиокарциномы основными факторами риска являются воспалительные процессы — гепатиты и холангиты различной этиологии. Приблизительно в 10% случаев как для ГЦР, так и для большинства редких злокачественных заболеваний печени (ФЛК, эпителиоидной гемангиоэндотелиомы, сарком, нейроэндокринных опухолей) каких-либо значимых предрасполагающих факторов риска развития опухоли не выявлено. Значимость фоновой печеночной патологии для первичных опухолей, развивающихся в печени, во многом определяется «конкуренцией» опухолевого и неопухолевого заболеваний печени за функциональные резервы этого органа, при значительном внутриорганном распространении и/или замещении опухолью печеночной паренхимы, критически влияющем на возможность противоопухолевого лечения в целом и лекарственной терапии в частности. Наибольшее клиническое значение эта конкуренция приобретает при развитии опухоли на фоне цирроза печени, зачастую определяющего прогноз жизни онкологического больного.

## 2. КЛАССИФИКАЦИИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ ГЦР

### 2.1. Общие принципы стадирования и классификации ГЦР

Для стадирования ГЦР применяются 8-я редакция классификации TNM AJCC/UICC (прил. 3), которая имеет практическое значение для операбельных случаев заболевания, и Барселонская система стадирования рака печени (BCLC) (прил. 4).

BCLC — наиболее часто используемая и распространенная классификация ГЦР учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояния

печени, объективное состояние больного и предполагаемую эффективность лечения. Выделяют 5 стадий болезни: от стадии 0 — очень ранней и A — ранней до стадии D — терминальной. Стадия BCLC, равно как прогноз заболевания и тактика лечения, может меняться при прогрессировании заболевания либо при эффективном лечении. Следует отметить прогностическую значимость классификации для ГЦР безотносительно наличия/отсутствия цирроза печени, а термин «сохранная функция печени» обозначает степень нарушения функций печени в пределах оценки по классификации Child–Pugh Score (CPS) A–B < 8 баллов. Важная особенность этой классификации в том, что в ней предложен алгоритм лечения в зависимости от стадии заболевания. С учетом высокой прогностической значимости классификации BCLC настоятельно рекомендуется ее использование как при локализованном, так и при распространенном опухолевом процессе.

- Очень ранняя стадия (BCLC 0) — солитарная опухоль менее 2 см в диаметре.
- Ранняя стадия (BCLC A) — это солитарная опухоль печени любого размера или не более 3 узлов максимальным размером до 3 см, не распространяющаяся на магистральные сосуды печени, соседние анатомические структуры у больного без опухолеспецифических жалоб, в удовлетворительном объективном состоянии (ECOG 0 баллов) и при сохранной функции печени.
- Промежуточная стадия (BCLC B) — это случаи изолированного бессимптомного множественного опухолевого поражения печени без макрососудистой инвазии, у больных в удовлетворительном состоянии (ECOG 0 баллов) и при сохранной функции печени. В последней редакции этой классификации (2021 г.) авторы предложили разделить эту группу на три подгруппы в соответствии с возросшими возможностями противоопухолевого лечения, влияющими на общую выживаемость. Выделена подгруппа с ограниченным внутripеченочным поражением, имеющая перспективы радикального лечения (в первую очередь — трансплантации печени) при уменьшении стадии до BCLC A и соответствии принятым критериям (включая расширенные) трансплантации в результате эффективных химиоэмболизации/системного лечения. Отдельно охарактеризована подгруппа с диффузным и/или многоочаговым билобарным поражением как более подходящая для системной терапии.
- Распространенная стадия (BCLC C) — симптомный ГЦР, ухудшающий объективное состояние (ECOG 1–2 балла) с опухолью любого размера в сочетании или без инвазии магистральных печеночных сосудов и/или внепеченочным распространением и при сохранной функции печени.
- Терминальная стадия (BCLC D) — случаи заболевания с неудовлетворительным объективным состоянием (опухоль/цирроз), декомпенсированной функцией печени (CPS B/C  $\geq$  8 баллов). Иногда при выявлении малой опухоли (солитарная < 5 см или не более 3 опухолей с размером наибольшей < 3 см, т. н. «миланские критерии») возможна ОТП.

## 2.2. Группы высокого риска развития ГЦР и особенности диагностики

Поскольку ГЦР, как правило, развивается на фоне хронического заболевания печени (цирроз, вирусный гепатит, стеатогепатит), которое, как и опухолевый процесс, может проявляться специфическими симптомами, нуждаться в специфической терапии, конкурентно влиять на качество жизни и ухудшать выживаемость, именно в этой группе риска развития рака нужно в первую очередь заподозрить ГЦР при появлении признаков опухолевого поражения печени.

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 повышенном уровне АФП >20 нг/мл у пациента из группы высокого риска развития ГЦР должны быть выполнены мультифазная контрастная КТ и контрастная МРТ печени и брюшной полости независимо от результатов УЗИ печени. Следует помнить, что только приблизительно в 20% случаях уровень маркера значительно повышен (более чем 400 нг/мл), а почти в половине случаев концентрация маркера не превышает 20 нг/мл. Уровень АФП может повышаться при хронических заболеваниях печени, например, при острых и хронических вирусных гепатитах, при других онкологических заболеваниях (гепатоидный рак желудка, герминогенные опухоли и т. д.), при беременности. При выявленной очаговой патологии печени нормальный или слегка повышенный уровень АФП не влияет на дальнейший диагностический поиск.

В отсутствие опухолевых образований в печени у пациента из группы высокого риска рекомендуется повторное обследование не реже одного раза в 6 мес. (УЗИ+АФП, при выявленных патологических изменениях — контрастное КТ/МРТ исследование).

Алгоритм обследования зависит от размеров образования в печени, наличия/отсутствия цирроза (прил. 5, рис. 2). 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 КТ и МРТ с в/в контрастированием.

## 2.3. Особенности диагностического алгоритма при ПРП

### 2.3.1. Общие принципы диагностики

Обследование направлено на уточнение гистологического варианта и распространенности опухолевого процесса, выраженности фоновой патологии печени и ее осложнений, объема и возможности проведения оптимального противоопухолевого лечения с учетом объективного состояния пациента и сопутствующей патологии. При наличии абсолютных

противопоказаний к противоопухолевому лечению объем обследования определяется целями симптоматической терапии. Поскольку вирусные гепатиты и цирроз печени относятся к факторам риска развития и ГЦР, и внутрипеченочной холангиокарциномы, выявленные образования следует дифференцировать между печеночно-клеточным раком, холангиокарциномой, кГХК, а также вторичным поражением печени.

Диагностика раннего ГЦР и своевременно начатое лечение имеют решающее значение для улучшения прогноза и качества жизни пациентов, повышая тем самым долгосрочную выживаемость. Особенности накопления и вымывания контрастного препарата из опухолевых тканей в артериальную, венозную и отсроченные фазы при использовании экстрацеллюлярных магнитно-резонансных контрастных препаратов в ряде случаев не позволяют выявлять и корректно дифференцировать новообразования, в том числе малых размеров, поэтому для выявления раннего ГЦР (до 2,0 см) у пациентов с сопутствующим циррозом печени лучше подходит МРТ с гепатоспецифическим контрастным препаратом (разд. 2.3.3). Гиперинтенсивность печеночной паренхимы в гепатоспецифическую фазу позволяет отчетливо визуализировать гипоинтенсивные очаги малых размеров и, с учетом особенностей их контрастирования в предыдущие фазы исследования, дифференцировать ранний ГЦР от прочих новообразований печени, в т. ч. от регенераторных и диспластических узлов, что в ряде случаев может повлиять на изменение стадии опухолевого процесса и улучшить общую выживаемость.

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 оценку количества тромбоцитов), биохимический анализ крови (включая определение концентрации альбумина и электролитов), коагулограмма (протромбиновое время, МНО), общий анализ мочи;
- определение опухолевых маркеров АФП, СА19-9, РЭА;
- панель вирусных гепатитов:
  - определение поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg); при HBsAg+определение антигена е вируса гепатита В (HBeAg), антител к HBe-антигену вируса гепатита В (HBeAb) и количественное определение ДНК вируса гепатита В (HBV), консультация гастроэнтеролога/инфекциониста для назначения противовирусной терапии;
  - определение антител к ядерному антигену гепатита В (HBcAg); желательное определение Ig класса G;
  - определение антител к вирусу гепатита С (HCV); при HCV+определение количества РНК в плазме, определение генотипа и консультация гастроэнтеролога/инфекциониста;
- оценка функционального статуса печени (при ГЦР по CPS);
- определение фоновой патологии печени (если присутствует, оценка выраженности, прогноза для жизни). При циррозе и вирусных гепатитах показана консультация

гастроэнтеролога/инфекциониста для уточняющей диагностики возможных осложнений гепатитов и цирроза, прогноза течения, подбора и проведения противовирусной/сопроводительной терапии;

- лучевая диагностика;
- морфологическое подтверждение диагноза;
- ЭГДС: наличие/степень варикозного расширения вен пищевода/желудка, эрозивно-язвенных изменений слизистой желудка;
- ЭКГ.

### 2.3.2. Оценка функционального статуса печени

По CPS каждый признак в зависимости от выраженности оценивается в баллах от 1 до 3 (табл. 1). Сумма баллов 5–6, 7–9 и 10–15 классифицируются как CPS класса А, В и С соответственно. Применение инструментов — калькуляторов объективной оценки функции печени, таких как коэффициенты ALBI или PALBI возможно после валидации в крупных клинических исследованиях.

**Таблица 1.** Классификация Child–Pugh Score (CPS) 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	2,8–3,5	<2,8
Увеличение протромбинового времени, сек. (выше нормы, равной 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)

### 2.3.3. Лучевая диагностика

Лучевая диагностика включает следующие обследования:

- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства; обязательна оценка состоятельности кровотока в бассейне воротной вены;
- УЗИ печени с контрастированием — высокоинформативный метод уточняющей диагностики раннего ГЦР в цирротической печени в условиях высокоспециализированного центра;
- рентгенография органов грудной клетки при невозможности выполнения КТ грудной клетки;

- КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием (для оценки распространенности опухолевого процесса), мультифазная КТ/МРТ органов брюшной полости;

*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 семиотических признаков, без подтверждающей биопсии.*

*Система данных, изображений и отчета по исследованию печени (LI-RADS) (прил. 5) является комплексной системой, позволяющей стандартизировать терминологию, методики проведения и описания результатов медицинской визуализации печени.*

*Данный алгоритм применяется для пациентов с высоким риском развития ГЦР (цирроз печени или хронический вирусный гепатит В, ГЦР в настоящее время или в анамнезе) и не используется у пациентов без вышеперечисленных признаков, младше 18 лет, с циррозом вследствие врожденного фиброхолоангиокистоза печени, с циррозом вследствие наследственной геморрагической телеангиэктазии, с синдромом Бадда–Киари, с хроническим тромбозом воротной вены, с сердечной недостаточностью, с фокальной нодулярной гиперплазией печени.*

*LI-RADS применяется для мультифазной КТ или МРТ с использованием внеклеточных контрастных веществ или МРТ с использованием гепатоспецифических контрастных веществ.*

*LI-RADS не применяется для подтвержденных злокачественных новообразований или подтвержденных доброкачественных новообразований, не происходящих из гепатоцитов.*

*Очаги, соответствующие LI-RADS 5, с вероятностью до 96% (95–99%) являются ГЦР, в то время как очаги, относящиеся к LI-RADS 1, никогда не будут являться другим злокачественным новообразованием или трансформироваться в ГЦР. До 6% поражений LI-RADS 2, 6–15% поражений LI-RADS 3 и 46–68% поражений LI-RADS 4 спустя 24 мес., как правило, трансформируются в ГЦР. Применение алгоритма диагностики КТ/МРТ LI-RADS представлено на рис. 3 (прил. 5).*

- КТ-ангиография печени применяется в сложных случаях при планировании хирургического лечения; является также неотъемлемой составной частью (первый этап) химиоэмболизации опухолей печени. ПДКТ печени — артериогепатикография как составная вводная диагностическая часть (химио) эмболизации опухолевых очагов печени может применяться для уточняющей диагностики у пациентов, являющихся кандидатами для локорегионарного лечения в том случае, если у них имеются противопоказания к проведению МРТ, или в том случае, если данных, полученных при мультиспиральной КТ и МРТ, недостаточно для точной постановки диагноза;
- ПЭТ/КТ может быть эффективна для выявления внепеченочных метастазов (с холином, ФДГ). ПЭТ/КТ с ФДГ обладает низкой чувствительностью при ГЦР (на ПЭТ-позитивный ГЦР приходится только 40% случаев) и специфичностью, но позволяет идентифицировать небольшие (до 1 см) узловые формы холангиокарцином. ПЭТ/КТ обладает низкой чувствительностью для диагностики склерозирующих/инфильтративных форм опухолей желчных протоков. Повышенное значение стандартизированного уровня захвата говорит об агрессивности процесса и предполагает низкую эффективность локальных видов лечения;
- остеосцинтиграфия проводится при подозрении на метастатическое поражение скелета;
- МРТ или КТ головного мозга с в/в контрастированием применяется при симптомах очагового поражения.

### 2.3.4. Морфологическое подтверждение диагноза

Пункционная биопсия опухоли печени (тонкоигольная или инцизионная, с получением столбика ткани, или core-биопсия; последняя предпочтительна для дифференциальной диагностики) выполняется в случае выявления любого опухолевого образования в нецирротической печени. Для уточняющей диагностики раннего и высокодифференцированного ГЦР, дифференциальной диагностики гистологического варианта опухоли печени целесообразна консультация гистопрепаратов в специализированных центрах. При технической невозможности/противопоказаниях или отказе пациента от морфологической верификации диагноза следует предпринять дополнительный диагностический поиск с учетом рекомендаций врачебного консилиума.

Диагностика раннего ГЦР и своевременное начатое лечение имеют решающее значение для улучшения прогноза и качества жизни пациентов, повышая тем самым долгосрочную выживаемость. Особенности накопления и вымывания контрастного препарата из опухолевых тканей в артериальную, венозную и отсроченные фазы при использовании экстрацеллюлярных магнитно-резонансных контрастных препаратов в ряде случаев не позволяют выявлять и корректно дифференцировать новообразования, в том числе малых размеров, поэтому для выявления раннего ГЦР (до 2,0 см) у пациентов с сопутствующим циррозом печени лучше подходит МРТ с гепатоспецифическим контрастным препаратом. Гиперинтенсивность печеночной паренхимы в гепатоспецифическую фазу позволяет отчетливо визуализировать гипоинтенсивные очаги малых размеров и, с учетом особенностей их контрастирования в предыдущие фазы исследования, дифференцировать ранний ГЦР от прочих новообразований печени, в т. ч. и от регенераторных и диспластических узлов, что в ряде случаев может повлиять на изменение стадии опухолевого процесса и улучшить общую выживаемость.

Морфологическое подтверждение диагноза ПРП является основой точной диагностики. Биопсия обязательна для подтверждения диагноза при отказе от хирургического вмешательства и планировании 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.). Морфологическая верификация не обязательна при планируемом хирургическом лечении или обоснованном отказе от специального противоопухолевого лечения. Морфологическая верификация не обязательна при выявлении в печени образования, соответствующего категории LI-RADS 5. Решение о выполнении биопсии или обоснованном отказе от ее выполнения должно приниматься на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме.

В результате обследования должна быть определена стадия опухолевого процесса согласно принятым классификациям TNM (8 пересмотра)/AJCC для внутривнутрипеченочной холангиокарциномы и комбинированной гепато-холангиокарциномы (прил. 3) и BCLC (прил. 4) для ГЦР, определен функциональный класс печени по CPS, сформулированы показания/противопоказания к противоопухолевому лечению, необходимость и объем терапии фоновой патологии печени.



## 3. ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ (ПРП)

План лечения ПРП учитывает наличие и степень 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. Поскольку для различных вариантов ПРП существуют отличия в подходах, доступных ресурсах, их влиянии на течение болезни, мы последовательно остановимся на лечебных подходах для основных вариантов злокачественных опухолей печени: ГЦР и его разновидности — ФЛК, внутриспеченочной холангиокарциномы и кГХК, а также редких опухолей печени мезенхимального происхождения — гемангиоэндотелиомы и ангиосаркомы.

### 3.1. Гепатоцеллюлярный рак

Патоморфологические характеристики ГЦР приведены в прил. 2. В лечении ГЦР применяются следующие опции:

- хирургическое лечение (разд. 3.1.1)
  - резекции печени (разд. 3.1.1.1);
  - ортотопическая трансплантация печени (ОТП) (3.1.1.2);
  - адъювантная терапия (разд. 3.1.1.3);
- локальная деструкция опухоли (разд. 3.1.2):
  - энергетическая деструкция (радиочастотная абляция, микроволновая абляция, криоабляция) (разд. 3.1.2.1)
  - чрескожная инъекция этанола (разд. 3.1.2.2);
  - стереотаксическая ЛТ (разд. 3.1.2.3);
- регионарная терапия (разд. 3.1.3):
  - ТАХЭ (разд. 3.1.3.1):
    - масляная ТАХЭ (разд. 3.1.3.1.1);
    - ТАХЭ с DEB (разд. 3.1.3.1.2);
    - комбинированная (этапная) ТАХЭ (разд. 3.1.3.1.3);
  - ТАРЭ (разд. 3.1.3.2);
- системная лекарственная терапия (разд. 3.1.4).

#### 3.1.1. Хирургическое лечение

##### 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. Большой размер опухоли и множественное внутриорганный поражение (BCLC B) не являются абсолютным противопоказанием к резекции, однако результаты

хирургического лечения в этих случаях предсказуемо хуже. Наличие макрососудистой инвазии, внутривенного опухолевого тромбоза, метастатических узлов-сателлитов ассоциируется с высоким риском рецидива заболевания.

### 3.1.1.2. Ортопеченочная трансплантация печени

ОТП — метод выбора лечения раннего ГЦР (BCLC 0/A) в случаях, не подходящих для резекции или при декомпенсированном (CPS B/C) циррозе печени с учетом принятых критериев трансплантации печени. При определении показаний к трансплантации, как правило, используются так называемые «миланские критерии»: размер единственной опухоли не более 5 см или наличие в печени до 3 очагов с диаметром наибольшего узла не более 3 см и отсутствием инвазии в сосуды.

Пациенты, ожидающие трансплантацию печени, могут получать как неоадъювантное, так и иное противоопухолевое лечение (bridge-терапия или терапия «ожидания»), в том числе абляцию, химиоэмболизацию, резекцию печени и/или системное лечение, что увеличивает вероятность выполнения трансплантации печени, способствует селекции и отбору менее агрессивных случаев ГЦР. При успешном консервативном лечении случаев местно-распространенного ГЦР, исходно не подходивших под критерии трансплантации и при рентгенологически подтвержденном «понижении» стадии (down-staging) до принятых критериев трансплантации, целесообразно рассмотреть вопрос о трансплантации печени как методе радикального лечения ГЦР и цирроза.

### 3.1.1.3. Адъювантная противоопухолевая терапия ГЦР

После радикального (R0) хирургического лечения адъювантная терапия мультикиназами ингибиторами не проводится в связи с отсутствием преимуществ в отношении выживаемости по сравнению с другими вмешательствами.

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 безрецидивную и общую выживаемость.

После радикального лечения пациентам с ГЦР и сопутствующим хроническим вирусным гепатитом С (РНК-НСV+) рекомендуется противовирусная терапия ингибиторами протеазы и полимеразы вируса (глекапревир/пибрентавир или софосбувир/велпатавир при компенсированном поражении печени) или только ингибиторами полимеразы вируса (софосбувир/велпатавир при декомпенсированном поражении печени, соответствующем CPS B или C); после радикального лечения ранних стадий ГЦР эта терапия увеличивает безрецидивную и общую выживаемость. При нерадикальном хирургическом лечении ГЦР после периода восстановления пациента рекомендуется системная терапия I линии (разд. 3.1.4).

## 3.1.2. Методы локальной деструкции ГЦР

В качестве методов локальной деструкции (энергетической абляции) рекомендуется использовать РЧА, микроволновую абляцию и криоабляцию. В качестве метода локальной

деструкции (химической абляции) рекомендуется использовать чрескожное введение этилового спирта.

### 3.1.2.1. Энергетическая деструкция

Энергетическая деструкция малых (до 3 см в диаметре) узлов ГЦР применяется у пациентов, не подлежащих хирургическому лечению. Используется система гипертермического (радиочастотная, микроволновая абляция и др.) либо гипотермического (криоабляция) воздействия. Вид доступа (интраоперационный, лапароскопический или чрескожный) в каждом случае определяется исходя из конкретной клинической ситуации, оснащенности лечебного учреждения и навыков оператора.

Решение о целесообразности деструкции должно приниматься мультидисциплинарной комиссией, в состав которой входят профильный хирург, химиотерапевт, радиолог и интервенционный радиолог (рентгенохирург). При положительном решении о необходимости такого лечения дальнейшее планирование тактики терапии осуществляется непосредственно интервенционным радиологом. Основным критерием при определении показаний является техническая возможность выполнения вмешательства с минимальным риском развития осложнений. Деструкции подлежат не более 5 узлов диаметром  $\leq 3$  см. Возможна деструкция узлов большего диаметра, но частота локальных рецидивов существенно увеличивается при опухолях  $> 3$  см в наибольшем измерении. В ряде случаев целесообразно выполнять абляцию после предварительной трансартериальной (химио-) эмболизации опухоли печени или осуществлять энергетическую абляцию в комбинации с чрескожным введением этилового спирта (химическая абляция).

Локальная деструкция противопоказана при множественном поражении печени, декомпенсированном циррозе (класса С по CPS), внепеченочных проявлениях заболевания, при наличии портального шунта, не смещаемом прилежании опухолевого узла к рядом расположенным полым органам, а также ко вне (внутри-) печеночно расположенным трубчатым структурам.

Рекомендуется применять методы локальной деструкции (энергетической абляции) опухоли в качестве стандарта терапии у пациентов с ГЦР стадии BCLC 0 (солитарная опухоль до 2 см в диаметре) и стадии BCLC A (не более трех опухолей до 3 см в диаметре) при невозможности выполнения хирургического лечения (резекции печени или трансплантации печени). Возможно применение методов локальной деструкции (энергетической и химической абляции) в сочетании с другими видами лечения, в том числе с внутриартериальной терапией, системной терапией и хирургическим лечением, и в случаях локального прогрессирования и локального рецидива заболевания (если это технически возможно) после ранее выполненной резекции печени или абляции опухоли при невозможности выполнения хирургического лечения. Отдаленные результаты применения энергетической абляции опухолей менее 3 см, по данным рандомизированных исследований и метаанализов, не хуже, чем результаты резекции печени.

Для визуализации, навигации и оценки непосредственного ответа на лечение при проведении чрескожной абляции ГЦР рекомендуется ПДКТ-артериогапатография. Оценка локального ответа на термическое воздействие также выполняется по модифицированным

критериям mRECIST по КТ или МРТ с контрастным усилением непосредственно после завершения вмешательства либо через 4–6 недель после вмешательства. При успешном выполнении процедуры зона абляции должна выходить за визуализируемую границу опухоли не менее чем на 10 мм (в таком случае вероятность развития локального рецидива в зоне деструкции минимальна). В случае подозрения на наличие остаточной опухолевой ткани в зоне воздействия возможно повторное вмешательство и обсуждение дополнительных методов лечения — ТАХЭ и/или системной терапии.

### 3.1.2.2. Чрескожная инъекция этанола

Чрескожная инъекция этанола в опухолевый узел — метод лечения очень раннего (VCLC 0, солитарная опухоль до 2 см в диаметре) ГЦР на фоне цирроза печени при невозможности проведения энергетической деструкции, например, вследствие специфической анатомической локализации узла (прилежание к крупным желчным протокам, желчному пузырю или кишке). Чрескожная инъекция этанола в опухолевый узел может проводиться при невозможности хирургического лечения (резекции печени или трансплантации печени) или в дополнение к методам энергетической абляции при лечении опухолей диаметром более 3 см и опухолей, прилежащих к крупным сосудам (у неоперабельных больных).

### 3.1.2.3. Стереотаксическая лучевая терапия

Стереотаксическая ЛТ (или стереотаксическая радиохирургия) ГЦР является приемлемым методом лечения раннего ГЦР (VCLC 0-A). Кандидатами для стереотаксической ЛТ являются пациенты, подходящие для локального лечения в отсутствие внепеченочного поражения, с ограниченным объемом поражения (не более 3 очагов) и удовлетворительной функцией печени при невозможности выполнить другой вариант воздействия. Для опухолей более 2 см стереотаксическая ЛТ может обеспечивать локальный контроль, сравнимый с термической деструкцией опухоли.

## 3.1.3. Регионарная внутриартериальная терапия

Метод применяется в качестве паллиативного лечения пациентов ГЦР при компенсированной функции печени и нерезектабельном/неоперабельном процессе без признаков инвазии/тромбоза магистральных (ствол и/или ветви воротной вены, печеночные вены) печеночных сосудов и внепеченочных проявлений заболевания в комбинации с другими методами локального и системного воздействия в период ожидания трансплантации печени или при изолированном внутривнутрипеченочном прогрессировании после оперативного лечения. Согласно классификации VCLC, это случаи промежуточной стадии (VCLC B) и ранней стадии (VCLC A) при противопоказаниях к хирургическому лечению.

### 3.1.3.1. ТАХЭ опухоли (ей) печени

Важными критериями селекции пациентов для данного вида лечения являются общее состояние пациента не более 0–1 балла по шкале ECOG, компенсированные сопутствующие

заболевания и переносимость эмболизации (одномоментной или поэтапной) всех узлов. Прогностически более благоприятной группой больных, которым показана ТАХЭ, являются пациенты с узловой формой поражения без цирроза печени либо с циррозом CPS A, без инвазии опухоли в магистральные сосуды или желчные протоки. С целью улучшения отдаленных результатов ТАХЭ при определении показаний к процедуре рекомендуется использовать валидированные прогностические шкалы.

ТАХЭ выполняется при условии технической возможности (определяется интервенционным радиологом) и онкологической целесообразности (определяется на мультидисциплинарном обсуждении) вмешательства. С учетом современных возможностей системной терапии следует отдавать предпочтение селективному воздействию с целью минимизации нежелательного повреждения паренхимы печени и сохранения функциональных резервов органа. Выделяют следующие противопоказания к проведению ТАХЭ печени при ГЦР:

а) абсолютные:

- декомпенсированный цирроз (CPS C);
- поражение более 75% объема печени;
- тромбоз ствола воротной вены;
- наличие артерио-венозной печеночной фистулы, не подлежащей окклюзии;
- почечная недостаточность (креатинин > 2 мг/дл или клиренс креатинина < 30 мл/мин.);

б) относительные:

- размер опухоли > 10 см;
- некомпенсированные сопутствующие заболевания, включая нарушения функции органов сердечно-сосудистой, легочной системы, острые инфекционные заболевания, состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение в срок до 3 мес.;
- варикозное расширение вен пищевода/желудка 3 степени с высоким риском кровотечения;
- желчная гипертензия.

Выбор метода ТАХЭ при ГЦР (масляная — раствор цитостатика+липиодол; комбинированная — раствор цитостатика+липиодол+микросферы из поливинилацетата; эмболизация DEB) зависит от клинической ситуации, технических условий и плана лечения. Наиболее часто используемые цитостатические препараты — доксорубин или эпирубин, цисплатин. Оценка эффективности ТАХЭ проводится через 1 мес. по КТ/МРТ с в/в контрастным усилением с использованием критериев mRECIST.

### 3.1.3.1.1. МАСЛЯНАЯ ТАХЭ

Масляная ТАХЭ применяется при многоузловом моно- либо билобарном поражении объемом не более 70% паренхимы печени. При многоузловом билобарном поражении ТАХЭ выполняется в два этапа (раздельная подолевая ТАХЭ с интервалом 4 недели, далее — интервал 6–8 недель до следующей ТАХЭ). Интервалы между курсами одно-

моментной ТАХЭ — 6–8 недель, кратность введения — не менее 3 курсов (при сохранной функции печени и отсутствии внепеченочных проявлений заболевания).

### 3.1.3.1.2. ТАХЭ С DEB

ТАХЭ с применением DEB выполняется при моно- либо мультинодулярном, монолобарном поражении объемом не более 50% паренхимы печени. При сохранении васкуляризации в опухоли после сеанса ТАХЭ (частичный некроз) выполняется повторная ТАХЭ (по той же схеме) с оценкой эффективности через 4 недели.

Последующая тактика определяется эффективностью (mRECIST) первой ТАХЭ по данным КТ и/или МРТ с контрастированием через 4 недели. При отсутствии контрастирования (тотальный некроз) в зоне воздействия ТАХЭ повторная ТАХЭ не показана; далее КТ и/или МРТ с контрастированием выполняются через каждые 6–8 недель. При сохранении в зоне воздействия васкуляризации в опухоли (частичный некроз) повторно выполняется ТАХЭ с контролем по данным КТ и/или МРТ с контрастированием через 4 недели.

Отсутствие эффекта ТАХЭ после двух последовательно выполненных сеансов (увеличение опухоли, отсутствие зоны некроза в эмболизированных узлах, появление новых узлов в зоне воздействия) является показанием к прекращению применения метода химиоэмболизации и, как правило, к началу системной противоопухолевой терапии. При развитии резистентности к ТАХЭ ранний переход на лекарственное лечение ассоциируется с увеличением общей выживаемости.

Повторная ТАХЭ при изолированном внутripеченочном поражении оправдана при длительности эффекта ранее выполненной ТАХЭ более 6 мес. при условии сохранной функции печени.

### 3.1.3.1.3. КОМБИНИРОВАННАЯ ТАХЭ

Комбинация ТАХЭ и системных методов лечения ГЦР может использоваться в рамках клинических исследований.

### 3.1.3.2. ТАРЭ

ТАРЭ заключается в инъекции в печеночную артерию радиоизотопа, носителем изотопа являются стеклянные или резиновые микросферы. Данная опция обеспечивает локальное облучение опухоли с СОД 80–150 Гр, что приводит к некрозу ткани при приемлемой токсичности за счет селективного подведения короткоживущего радиоизотопа. ТАРЭ может использоваться при ВCLC А в качестве bridge-терапии, ВCLC В и С с тромбозом магистральных вен. Применение микросфер с иттрием-90 приводит к увеличению медианы ВБП по сравнению с ТАХЭ с 6,8 до 26 мес., что, однако, не транслируется в преимущество в ОВ: медиана продолжительности жизни при ВCLC В составляет 16,9–17,2 мес., а при ВCLC С — 10–12 мес. В настоящее время нет четких критериев выбора методики региональной терапии (ТАРЭ или ТАХЭ) и понимания, какой пациент получит наибольшую пользу от того или иного метода. В целом уровень объективного ответа на ТАРЭ составляет 30–50%, медиана ВДП — 6–26 мес. в зависимости от стадии и тромбоза портальной вены. Возможно повторное применение.

Основными противопоказаниями к ТАРЭ являются поражение более 70% объема печени, наличие артериовенозного шунта, декомпенсированный цирроз (CPS C), ЛТ терапия с вовлечением печени в анамнезе.

### 3.1.4. Системное лекарственное лечение ГЦР

В лекарственном лечении ГЦР используются мультикиназные ингибиторы (или ингибиторы внутриклеточных киназ), механизм действия которых реализуется через антипролиферативное и антиангиогенное воздействие, иммунотерапия МКА, действующая путем восстановления иммунного надзора над опухолью через блокаду рецепторов иммунотолерантности PD1/PD-L1 и CTLA4, и МКА, направленные на подавление опухолевого неоангиогенеза. Использование цитостатиков ограничено их низкой эффективностью и сопряжено с высокой токсичностью на фоне сниженных функциональных резервов цирротически измененной печени. Для ГЦР в настоящее время не выявлены предсказывающие факторы эффективности иммунотерапии, ингибиторов протеинкиназ и цитотоксической ХТ. Однако данные последних рандомизированных клинических исследований эффективности иммунотерапии и мультикиназных ингибиторов протеаз показали, что этиологический фактор развития ГЦР существенно влияет на ОВ. В сравниваемых группах больных не было статистически значимого различия в общей выживаемости пациентов с ГЦР невирусной этиологии.

Показаниями к системной лекарственной терапии при ГЦР являются:

- объективные признаки опухолевого процесса и удовлетворительное общее состояние (ECOG 0–2 балла);
- сохранная функция печени (класс А или В по CPS, 5–8 баллов);
- невозможность/нецелесообразность (рассмотрение мультидисциплинарным консилиумом потенциального отношения «клинического риска-пользы»), наличие противопоказаний или отказ пациента от локальных методов лечения (резекции, трансплантации печени, ТАХЭ);
- внутripеченочный локализованный ГЦР (как терапия ожидания трансплантации или понижения стадии заболевания);
- внепеченочное метастазирование и/или прогрессирование заболевания в печени после применения локальных и/или системных методов лечения.

Пациенты, являющиеся кандидатами для системного лечения, должны быть подробно информированы о целях и задачах, возможных побочных эффектах и особенностях терапии, необходимости контрольных обследований, возможной коррекции сопроводительного лечения; обязательно согласие пациента на планируемое лечение. Кандидат на лечение не должен страдать от другой некомпенсированной сопутствующей патологии. При некомпенсированной кардиальной патологии, недавних ишемических или тромбоэмболических нарушениях применение препаратов с антиангиогенным действием сопряжено с высоким риском осложнений. Опухолевый тромбоз печеночных вен и/или тромбоз ветвей/ствола воротной вены не являются противопоказанием к системной терапии ГЦР.

Особое внимание следует уделить пациентам с сопутствующей артериальной гипертензией. Терапия мультикиназными ингибиторами и блокаторами ангиогенеза может быть начата при условии эффективного (повышение АД не выше I степени) гипотензивного лечения. Подробный алгоритм коррекции токсических проявлений изложен в инструкции к препаратам.

### 3.1.4.1. Первая линия лекарственной терапии ГЦР

В качестве предпочтительной первой линии системной терапии у пациентов с ECOG 0–1 баллов и функцией печени CPS 5–6 баллов ГЦР рекомендуется комбинация ингибитора PD-L1 атезолизумаба в дозе 1200 мг и МКА к VEGF бевацизумаба в дозе 15 мг/кг в/в 1 раз в 21 день для улучшения контроля роста опухоли и выживаемости пациентов (табл. 2). Комбинация атезолизумаба и бевацизумаба, по данным рандомизированного клинического исследования III фазы (ImBrave150), продемонстрировала статистически значимое преимущество перед сорафенибом по показателю ОВ (медиана продолжительности жизни составила 19,2 и 13,4 мес. соответственно) и ВБП (медиана ВБП составила 6,9 и 4,3 мес. соответственно). Относительными противопоказаниями к терапии являются аутоиммунные заболевания, активная ко-инфекция HBV и HCV, состоявшееся кровотечение или высокий риск кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка.

По данным рандомизированного клинического исследования III фазы HIMALAYA, выживаемость пациентов с ECOG 0–1 балл и функцией печени CPS 5–6 баллов без тромбоза ствола воротной вены и ограниченном (<50% объема печени) внутripеченочном распространении ГЦР в первой линии иммунотерапии анти-PD-L1 препаратом дурвалумабом в дозе 1500 мг в/в 1 раз в 4 недели была не хуже, чем терапия сорафенибом (ОР 0,86; 95,67% ДИ 0,73–1,03). Терапия дурвалумабом также может быть рекомендована при противопоказаниях к мультикиназным/ангиогенным ингибиторам.

У пациентов с начальными признаками декомпенсации цирроза печени (CPS В, 7–8 баллов) или при противопоказаниях к использованию ингибиторов протеинкиназ/бевацизумаба в качестве альтернативы рекомендуется иммунотерапия ниволумабом для улучшения контроля роста опухоли и выживаемости пациентов в одном из рекомендованных режимов лечения (табл. 2).

В настоящее время неизвестны предикторы эффективности иммунотерапии ГЦР; уровень экспрессии PD-L1 не имеет клинического значения. Описаны как случаи псевдопрогрессирования ГЦР на иммунотерапии, так и гиперпрогрессии; каждый раз следует тщательно анализировать клиническую ситуацию на основании данных объективного обследования с использованием критериев оценки эффективности, разработанных для иммунотерапии (iRECIST). Лечение ГЦР проводится непрерывно, до объективных (КТ/МРТ) признаков прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или декомпенсации цирроза печени. Оптимальная длительность иммунотерапии ГЦР неизвестна.

Нет данных о негативном влиянии иммунотерапии на течение цирроза печени. Вероятность реактивации вирусных гепатитов низкая, хотя в случаях серопозитивного (HBsAg+) хронического вирусного гепатита В всегда необходима одновременная



противовирусная терапия аналогами нуклеозидов, как минимум, на всем протяжении противоопухолевого лечения.

В качестве альтернативы при наличии противопоказаний к назначению иммунотерапии в первой линии лечения ГЦР рекомендуются мультикиназные ингибиторы — сорафениб или ленватиниб (табл. 2), статистически значимо увеличивающие выживаемость больных распространенным ГЦР и равноэффективные (по показателю ОВ) с иммунотерапией при невирусной этиологии ГЦР. При сопоставимой ОВ при лечении ГЦР этими препаратами частота объективных эффектов и ВБП на фоне ленватиниба существенно выше по сравнению с сорафенибом (исследование REFLECT).

Начальная суточная доза сорафениба — 800 мг; в случае цирроза CPS B (7 баллов), для ослабленных пациентов или при выраженных сопутствующих заболеваниях — 400 мг/сут; при удовлетворительной переносимости возможна эскалация дозы до 800 мг/сут. При развитии выраженной ( $\geq 2$  степени) специфической токсичности доза может быть снижена до 600/400/200 мг.

Ленватиниб рекомендован пациентам с функцией печени не хуже CPS A (6 баллов). Дозовый режим применения ленватиниба зависит от исходного веса пациента: для больных с массой тела  $\geq 60$  кг лечение начинается с дозы 12 мг в день однократно, для пациентов с массой  $< 60$  кг — с разовой суточной дозы 8 мг. При развитии выраженной ( $\geq 2$  степени) специфической токсичности доза ленватиниба снижается на 4 мг, но не менее 4 мг/сут.

#### 3.1.4.2. Вторая и последующие линии лекарственного лечения ГЦР

Вторая линия терапии ГЦР представлена несколькими опциями (табл. 2): мультикиназными ингибиторами (регорафенибом и кабозантинибом, обладающими антипролиферативным и антиангиогенным эффектами), ингибитором ангиогенеза рамуцирумабом и блокаторами контрольных точек иммунного надзора (МКА к PD-L1), включая комбинированную иммунотерапию; выбор последующего лечения определяется вариантом первой линии терапии, ее переносимостью, объективным состоянием пациента (не выше ECOG 0–1 балла), выраженностью нарушений функции печени. Поскольку все известные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования второй-третьей линий лечения распространенного ГЦР выполнены в популяции больных, получавших в качестве первой линии сорафениб, на сегодня нет данных об эффективности других опций после иммунотерапии или ленватиниба. Поэтому выбор второй-третьей линий терапии, как правило, определяется ранее использованным вариантом лечения:

- после иммунотерапии рассматриваются ингибиторы протеинкиназ сорафениб или ленватиниб, 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 ингибиторов протеинкиназ могут использоваться регорафениб, кабозантиниб, рамуцирумаб или иммунотерапия.

При прогрессировании на ленватинибе также возможен переход на сорафениб. При плохой переносимости сорафениба к моменту окончания первой линии терапии (< 400 мг/сут.) регорафениб или рамуцирумаб не применяются.

Регорафениб — мультикиназный ингибитор, рекомендован больным в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1 балл) и при компенсированной функции печени (CPS A) при прогрессировании ГЦР на сорафенибе (при условии переносимости сорафениба в дозе  $\geq 400$  мг/сут.). Назначение регорафениба возможно через 1–2 недели после окончания приема сорафениба в стандартном режиме (160 мг/сут. однократно в 1–21-й день, курс 4 недели) или в начальной дозе 80–120 мг/сут. (в 1–21-й день 4-недельного цикла) при наличии факторов риска развития токсичности (сорафениб 400 мг/сут. в анамнезе). При использовании препарата в начале лечения в сниженной дозе в отсутствие токсичности  $\geq 2$  степени через 10–12 дней от начала курса оправдана эскалация суточной дозы до стандартной (160 мг/сут.). Поскольку регорафениб имеет схожий с сорафенибом профиль токсичности, рекомендации по ведению больных аналогичны.

Кабозантиниб — мультикиназный ингибитор, назначается в дозе 60 мг внутрь 1 раз в день ежедневно длительно пациентам в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1 балл) и при компенсированной функции печени (CPS A). Непереносимость сорафениба не является противопоказанием к назначению кабозантиниба. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая польза от терапии или до развития неприемлемой токсичности. При развитии нежелательных реакций может потребоваться снижение дозы до 40 или 20 мг в день вплоть до прекращения терапии.

Рамуцирумаб — МКА к рецептору VEGF 2 типа назначается пациентам с уровнем АФП  $\geq 400$  нг/мл при прогрессировании ГЦР или непереносимости терапии сорафенибом. Препарат назначается пациентам в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1 балла) и при компенсированной функции печени (CPS A), удовлетворительно переносившим терапию сорафенибом ( $\geq 400$  мг/сут.), в дозе 8 мг/кг в/в каждые 2 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Поскольку токсичность, ассоциированная с применением мультикиназных ингибиторов (диарея, АГ, ЛПС), является биологическим предиктором лучшей выживаемости при условии продолжения терапии, целесообразно предпринять все меры по коррекции токсичности, в первую очередь за счет своевременного снижения суточной дозы препарата. При развитии токсичности 3–4 степени необходимы перерыв в приеме препарата на 1 неделю и активная симптоматическая терапия. При уменьшении токсичности < 2 степени терапия возобновляется в редуцированной дозе и на фоне подобранной симптоматической терапии.

В качестве второй-третьей линий лечения прогрессирующего ГЦР или при непереносимости терапии мультикиназными ингибиторами (сорафенибом/ленватинибом/регорафенибом/кабозантинибом) рекомендуется иммунотерапия МКА к PD1/PD-L1 и CTLA4.

Иммуноterapia ниволумабом назначается в одном из дозовых режимов (табл. 2); пембролизумабом — по 200 мг в/в 1 раз в 3 недели до клинически значимого прогрессирования опухоли (табл. 2).

Комбинация ниволумаба (1 мг/кг) и ипилимумаба (3 мг/кг) (табл. 2) в нерандомизированном исследовании CheckMate-040 при лечении рефрактерного к сорафенибу ГЦР продемонстрировала высокую эффективность (8% полных и 24% частичных эффекта) при медиане продолжительности жизни 22,8 мес. и удовлетворительной переносимости.

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 второй-третьей линии терапии. Применяются платиносодержащие режимы в сочетании с гемцитабином (табл. 2). Следует помнить о высокой вероятности серьезных осложнений ХТ у пациентов с сопутствующим циррозом печени; при признаках декомпенсации ХТ не показана.

**Таблица 2.** Рекомендуемые режимы лекарственного лечения ГЦР.

Первая линия терапии	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• атезолизумаб 1200 мг в/в+бевацизумаб 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели длительно<sup>1</sup></li> <li>• сорафениб 400 мг×2 раз/сут. внутрь длительно<sup>1</sup></li> <li>• сорафениб 400 мг×1 раз/сут. внутрь при CPS B7</li> <li>• ленватиниб 8 мг (при массе тела&lt;60 кг) 1 раз/сут. внутрь длительно<sup>1</sup></li> <li>• ленватиниб 12 мг (при массе тела≥60 кг) 1 раз/сут. внутрь длительно<sup>1</sup></li> <li>• дурвалумаб 1500 мг в/в 1 раз в 4 недели длительно</li> <li>• 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>1,2</sup></li> </ul>	
Вторая и последующие линии терапии	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• регорафениб 160 мг/сут. внутрь в 1–21-й день каждые 4 недели</li> <li>• кабозантиниб 60 мг внутрь 1 раз/сут. длительно</li> <li>• рамуцизумаб 8 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели длительно</li> <li>• сорафениб 400 мг×2 раз/сут внутрь длительно<sup>3</sup></li> <li>• ниволумаб 240 мг в/в 1 раз в 2 недели длительно (или 480 мг 1 раз в 4 недели)</li> <li>• пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 недели длительно (или 400 мг 1 раз в 6 недель)</li> <li>• ниволумаб 1 мг/кг в/в + ипилимумаб 3 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели №4, далее ниволумаб по 240 мг 1 раз в 2 недели или по 480 мг 1 раз в 4 недели длительно</li> </ul>	
Поли-химиотерапия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни</li> <li>• цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни</li> </ul> Каждые 3 недели
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 15-й дни</li> <li>• оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 15-й дни</li> </ul> Каждые 4 недели

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

<sup>2</sup> При противопоказаниях к сорафенибу, ленватинибу, бевацизумабу, циррозе CPS 5–7 баллов.

<sup>3</sup> При прогрессировании на ленватинибе в первой линии терапии.

### 3.1.4.3. Прогрессирование ГЦР после ОТП

Методом выбора при олигопрогрессировании ГЦР после ОТП является использование локальных методов лечения, включая хирургическое, лучевое и интервенционное. Методы могут сочетаться с системной противоопухолевой терапией мультикиназными ингибиторами протеинкиназы 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 возможна 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 опций терапии второй-третьей линии; дозовый режим подбирается с учетом токсичности предшествующего лечения. Иммуноterapia в лечении ГЦР, прогрессирующего после трансплантации печени, сопряжена с крайне высоким риском отторжения трансплантата и не используется.

## 3.2. ФЛК печени

Лечение ФЛК печени, встречающейся, как правило, у молодых больных без фоновой патологии печени, представляет особую проблему в связи с отсутствием валидированных доказательств эффективности известных методов лечения. К молекулярным нарушениям, лежащим в основе онкогенеза ФЛК печени (транслокации *DNAJB1-PRKCA* и *SAMTAT1-WWTR1*) нет направленной терапии.

При КТ (МРТ) ФЛК печени, как правило, отображается в виде крупного, хорошо отграниченного опухолевого узла с центральным рубцом. Контрастирование опухоли отмечается в артериальную или раннюю венозную фазу с последующим вымыванием в отсроченную фазу исследования.

Основной метод лечения ФЛК — хирургический (включая трансплантацию печени), часто выполняются циторедуктивные операции по удалению первичной опухоли и солитарных внепеченочных метастазов; вероятность рецидива болезни очень высока; эффективных вариантов адъювантного лечения нет. При олигометастатическом прогрессировании может рассматриваться циторедуктивное хирургическое лечение.

Эффективность химиоэмболизации неизвестна.

ЛТ в ряде случаев позволяет эффективно контролировать локальные проявления/осложнения опухолевого процесса. Системное лечение метастатической ФЛК в отсутствие данных рандомизированных клинических исследований проводится с использованием сорафениба, регорафениба, ленватиниба, цитотоксической полихимиотерапии на основе платиновых режимов в сочетании с гемцитабином, доксорубицином, капецитабином.

ФЛК, как правило, малочувствительна к терапии ингибиторами контрольных точек иммунного надзора (анти-PD-1/L1), хотя описаны наблюдения эффективности моноклональной иммунотерапии анти-PD-1/L1 ингибитором и комбинации ипилимумаба и ниволумаба.

## 4. ОПУХОЛИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ

### 4.1. Кодирование по МКБ-10

Патоморфологические характеристики опухолей желчевыводящей системы приведены в прил. 2.

Злокачественное новообразование желчного пузыря (C23)

C23 Злокачественное новообразование желчного пузыря

C24 Злокачественное новообразование других и неуточненных частей желчевыводящих путей

C24.0 Злокачественное новообразование внепеченочного желчного протока, желчного протока или прохода БДУ, общего желчного протока, пузырного протока, печеночного протока

C24.1 Злокачественное новообразование ампулы фатерова сосочка

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

Рак билиарного тракта — это группа опухолей, развивающихся из эпителия внутри- и внепеченочных желчных протоков (холангиокарциномы), а также желчного пузыря. Термин холангиокарцинома подразумевает три типа опухолей с различными факторами риска, свойствами и лечебными подходами — это рак желчного пузыря, внутripеченочная холангиокарцинома и внепеченочная холангиокарцинома (поражение желчных протоков ворот печени — опухоль Клацкина, относится к опухолям внепеченочной локализации). Внутripеченочная холангиокарцинома и ее варианты — кГХК и недифференцированный рак анатомически относятся к РПП, а лечебные подходы совпадают с таковыми при раке желчевыводящей системы.

В связи со сложностью диагностики данного типа опухолей, особенностями морфологических характеристик, сбора и оценки эпидемиологических данных, точная статистика как по истинной распространенности заболевания, так и по распределению опухолей в пределах билиарного тракта отсутствует или сильно различается. Считается, что на опухоли билиарного тракта приходится около 3% всех опухолей ЖКТ. Внутripеченочные холангиокарциномы составляют около 10% случаев рака желчных протоков, на опухоль Клацкина приходится 50% случаев, на опухоли дистальной локализации — 40%.

Для стадирования рака билиарной системы применяется 8-я редакция классификации TNM AJCC/UICC ([uicc.org/resources/tnm](http://uicc.org/resources/tnm)) (прил. 3). Для выбора оптимальной тактики лечения немаловажным является точное разделение заболевания на местнораспростра-

ненный процесс с поражением регионарных лимфоузлов или вовлечение лимфоузлов, относящихся к отдаленным метастазам.

К регионарным лимфатическим узлам при внутривнутрипеченочных холангиокарциномах 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 внутривнутрипеченочной холангиокарциноме правой доли печени и опухолях желчного пузыря к регионарным относятся лимфатические узлы вдоль гепатодуоденальной связки, а также околодвенадцатиперстные и перипанкреатические лимфатические узлы.

Для всех внутривнутрипеченочных холангиокарцином отдаленным считается метастазирование в чревные, парааортальные или паракавальные лимфатические узлы. Типичными участками отдаленного распространения являются внутривнутрипеченочные 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.

Опухоли ворот печени (опухоли Клацкина) характеризуются склонностью к внутривнутрипеченочному внутривнутрипротоковому поражению, а также распространению по периневральным и перидуктальным лимфатическим каналам. 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. Наиболее распространенным является метастазирование в паренхиму печени, тогда как поражение брюшины, легких, головного мозга и костей является менее характерным.

К региональным лимфоузлам дистальных внепеченочных холангиокарцином 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. Дистальные холангиокарциномы характеризуются склонностью к инвазии соседних структур, таких как поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка, желудок, толстая кишка и сальник. Отдаленное метастазирование чаще происходит в печень, легкие и брюшину.

## 4.2. Гистологическая классификация опухолей билиарной системы

Патоморфологические характеристики основных видов опухолей билиарной системы (ВОЗ, 2019 г.) приведены в прил. 2.

Более 90% опухолей желчных путей — эпителиальные аденокарциномы. Встречаются также плеоморфные, гигантоклеточные, аденосквамозные и коллоидные карциномы. Другие типы, такие как плоскоклеточный, мелкоклеточный рак, саркомы и лимфомы

встречаются крайне редко (менее 5% случаев). По морфологическим признакам аденокарциномы желчных путей разделяют на три типа:

- склерозирующий (скиррозный) представляет собой тип опухоли с высоким уровнем десмопластической реакции, часто манифестирующий диффузным утолщением протоков без формирования очерченной опухолевой массы; чаще развивается во внепеченочных желчных протоках, характеризуется сложностью верификации и низкой резектабельностью;
- нодулярный чаще формируется в виде узлового циркулярного образования, суживающего проток; характеризуется высокими инвазивными свойствами и низкой резектабельностью;
- папиллярный (полипоидный) представляет собой высокодифференцированную аденокарциному в виде полипоидного образования в просвете желчного протока, приводящего к билиарной обструкции, с минимальной инвазией и отсутствием десмопластической реакции; данный тип опухоли характеризуется ранней манифестацией и высокой резектабельностью.

Нередко при холангиокарциномах происходит формирование метастатических узлов-сателлитов с диссеминацией по желчным протокам. Поражение регионарных лимфатических узлов и периневральная инвазия чаще встречается при опухолях Клацкина и дистальных желчных путей.

## 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.). Морфологическая верификация не обязательна при планируемом хирургическом лечении. Решение о выполнении биопсии или об отказе от ее выполнения должно приниматься на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме.

В ходе проведения обследования применяются:

- сбор жалоб и анамнеза;
- врачебный осмотр, определение общего состояния по ECOG, общеклиническое обследование;
- лабораторная диагностика: клинический и биохимический анализы крови, определение онкомаркеров СА19-9, РЭА, АФП (для внутрипеченочного поражения); следует учитывать, что уровень СА19-9 повышается при билиарной обструкции, гепатитах, холелитиазе, муковисцидозе и др. В условиях механической желтухи целесообразно определять уровень СА19-9 после ее купирования;
- МРТ с контрастированием и МРХПГ;

- КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием;
- диагностическая лапароскопия; 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;
- УЗИ печени обладает высокой чувствительностью в выявлении расширения желчных протоков и определении уровня обструкции;
- Эндо-УЗИ и ЭРХПГ — по показаниям; дополнительно к визуализации патологической зоны 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 выполнение ЧЧХГ;
- ПЭТ/КТ — по показаниям; позволяет идентифицировать относительно небольшие (до 1 см) узловые формы холангиокарцином. При этом ПЭТ/КТ обладает низкой чувствительностью для диагностики склерозирующих/инфильтративных форм опухолей желчных протоков. ПЭТ/КТ, не улучшая стадирование по распространенности первичной опухоли (T), примерно у четверти пациентов позволяет изменить стадию заболевания за счет выявления отдаленных метастазов и избежать таким образом неоправданной хирургии. Не является адекватной заменой диагностической лапароскопии.

### 4.3.2. Особенности диагностики внепеченочных холангиокарцином

Диагностический поиск при подозрении на рак желчных путей следует начинать при билиарной обструкции (например, желтухе, изменении печеночных показателей холестатических свойств, расширении протоков при инструментальных исследованиях) 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 холангиокарциному следует исключать у пациентов с изолированными образованиями печени, выявленными при инструментальных методах при нормальном уровне АФП, РЭА и СА19-9 (прил. 6). Поскольку к факторам риска развития внутривнутрипеченочной холангиокарциномы, помимо вирусных гепатитов В и С и первичного склерозирующего холангита, относится цирроз печени, образования, выявленные на фоне цирроза печени, следует дифференцировать между ГЦР, холангиокарциномой и гГХК.

При КТ (МРТ) характерными признаками внутривнутрипеченочной холангиокарциномы являются периферическое кольцевидное усиление опухоли в артериальную и венозную фазы с последующим центрипетальным усилением к отсроченной фазе исследования.



В ряде случаев могут встречаться включения кальцинации и втяжение капсулы печени, смежной с опухолью.

### 4.3.3. Особенности диагностики рака желчного пузыря

Пациенты с ранним раком желчного пузыря в большинстве случаев имеют неспецифические симптомы, схожие с холециститом. Почти в половине случаев диагноз устанавливается случайно в ходе/после холецистэктомии, выполняемой по поводу доброкачественного заболевания. 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. К пациентам, имеющим факторы риска развития рака желчного пузыря, требуется дифференцированный подход. 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 (кГХК) — редкий вариант ПРП (2–5%), который характеризуется наличием в одной опухоли печени двух морфологических структур — ГЦР и внутриспеченочной холангиокарциномы. Факторы риска — хронические вирусные гепатиты, употребление алкоголя и цирроз. Спектр молекулярных проонкогенных нарушений включает в себя генетические нарушения, наблюдаемые при ГЦР (мутации *CTNNB1*, *TP53*, промоторной зоны *TERT*, *AXIN1*, *KMT2D*, *ARID1A*) и холангиокарциномы (мутации *PBRM1*, *BAP1*, *KRAS*, *IDH1* и мутации/транслокации *FGFR2*) с высокой внутриопухолевой гетерогенностью.

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

Иногда отмечаемое несовпадение между рентгенологической картиной и профилем экспрессии опухолевых маркеров (рентгенологические признаки ГЦР при повышении уровня СА19-9 или гиповаскулярные на изображении внутриспеченочные узлы, которые могут быть расценены как внутриспеченочная холангиокарцинома) при высоком уровне АФП могут натолкнуть на мысль о кГХК. 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.

Гистологическое исследование остается стандартом диагностики кГХК, но радиологическое исследование может быть существенным подспорьем. Классические признаки ГЦР (контрастирование в артериальную фазу и последующее «вымывание») выявляются при кГХК далеко не всегда. При использовании LI-RADS частота ошибочного диагноза ГЦР там, где позднее подтверждался диагноз кГХК, составляет от 26 до 54% случаев. Сочетание радиологических признаков ГЦР и холангиокарциномы (радиологические признаки внутрипеченочной холангиокарциномы с инвазией в систему воротной вены или выявление ГЦР с расширением внутрипеченочных желчных протоков или увеличенных лимфоузлов) может помочь в диагностике.

## 4.4. Лечение рака желчевыводящей системы

### 4.4.1. Резектабельный рак билиарного тракта

#### 4.4.1.1. Хирургическое лечение

Операция остается единственным методом, способным излечить пациента с резектабельной опухолью билиарного тракта. Цель хирургического лечения — достижение R0-резекции, что ассоциируется с наилучшей выживаемостью. Поражение регионарных лимфатических узлов является важнейшим фактором неблагоприятного прогноза. Другими прогностическими факторами являются размер первичной опухоли, степень дифференцировки, наличие сосудистой или периневральной инвазии, опухолевых сателлитов. Послеоперационная 5-летняя выживаемость варьирует от 20 до 43%.

ОТП не рекомендуется в лечении локализованных форм внутрипеченочной холангиокарциномы и ее подтипа — кГХК. Однако ее выполнение может обсуждаться для тщательно отобранных пациентов с ранней стадией рака внепеченочных желчных протоков, возникшего на фоне первичного склерозирующего холангита, или пациентов с небольшим (менее 3 см) нерезектабельным первичным очагом в области ворот печени, у которых проведено тщательное стадирование и неоадьювантная ХТ, в ходе которой не произошло прогрессирования или отмечен переход опухоли в резектабельное состояние.

При раке желчного пузыря резектабельны от 10 до 30% опухолей. При выявлении потенциально резектабельной опухоли показано выполнение резекции en-bloc желчного пузыря с прилежащей паренхимой печени (анатомическая или неанатомическая резекция) и регионарных лимфоузлов или внепеченочных желчных протоков. При случайном выявлении рака желчного пузыря во время холецистэктомии или при T1b стадии или большем поражении по результатам гистологического исследования рекомендуется выполнение повторной операции. Частота R0-резекции во время повторной операции варьируется вследствие дополнительных находок в ходе релапаротомии.

При опухоли Клацкина хирургические подходы определяются на основании стадирования по Bismuth–Corlette (прил. 7) и предполагают выполнение различных уровней

резекции печени. Основными прогностическими факторами являются край резекции, наличие лимфоваскулярной инвазии и метастазов в лимфатических узлах.

При внепеченочной холангиокарциноме, как правило, требуется выполнение резекции головки поджелудочной железы и лимфодиссекции, т. е. выполнение стандартной панкреатодуоденальной резекции. Основными прогностическими факторами являются поражение лимфатических узлов (N) и глубина инвазии опухоли (T); 5-летняя выживаемость при интактных лимфатических узлах составляет 54–62%, при пораженных лимфатических узлах — около 20%. При внутри- и внепеченочной холангиокарциноме повышенный уровень СА19-9 связан с неблагоприятным прогнозом.

#### 4.4.1.2. Адьювантная терапия

На основании единственного положительного исследования III фазы всем пациентам при отсутствии противопоказаний к ХТ рекомендовано назначение в адьювантном режиме капецитабина (6 мес.), применение которого улучшает показатели выживаемости для всех групп больных (табл. 3). 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. Для пациентов с запланированной ХЛТ в сочетании с адьювантной ХТ оптимальная последовательность данных методик точно не определена. Предпочтительным является начало лечения с системной ХТ (капецитабин) в течение 4 мес. с последующей ХЛТ, что позволяет избежать напрасной ЛТ у пациентов с ранним отдаленным метастазированием.

#### 4.4.2. Местнораспространенный 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. Задачами паллиативной терапии являются облегчение опухоль-ассоциированных симптомов и улучшение качества жизни. Предоперационная ХТ, в том числе молекулярно-направленная, 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. Поскольку существующая системная ХТ билиарного рака редко приводит к выраженному уменьшению размеров первичной опухоли, вероятность перевода первично не резектабельного процесса в операбельный невысока.

В лечении местнораспространенной внутрипеченочной холангиокарциномы при исходной нерезектабельности после завершения минимум 4 мес. системной ХТ (гемцитабин+цисплатин/оксалиплатин или гемцитабин+капецитабин, молекулярно-направленная терапия) (табл. 3) при отсутствии системного прогрессирования может проводиться ЛТ (конформная или стереотаксическая) одновременно с фторпиримидинами.

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

Название режима	Схема лечения
GemCis+дурвалумаб <sup>1</sup>	гемицитабин 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
GemCis+наб-паклитаксел	гемицитабин 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+наб-паклитаксел 125 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели до 8 циклов терапии, неприемлемой токсичности или до прогрессирования
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 недели
капецитабин	капецитабин по 1250 мг/м <sup>2</sup> ×два раза в день внутрь в 1–14-й дни каждые 3 недели
GemCis	гемицитабин 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
гемицитабин	гемицитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 недели
GemOx	гемицитабин 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
GemCap	гемицитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни+капецитабин по 625 мг/м <sup>2</sup> ×внутри два раза в день в 1–14-й дни каждые 3 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 недели
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
пембролизумаб (только для MSI-H/dMMR опухолей)	пембролизумаб 200 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 3 недели или 400 мг в/в капельно каждые 6 недель
<i>BRAF</i> + <i>MEK</i> -ингибитор <sup>1</sup> (только при мутации <i>BRAF</i> V600E)	вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно+кобиметиниб 60 мг в сутки 21 день приема, 7 дней перерыв или дабрафениб 150 мг внутрь×2 раза в сутки ежедневно+траметиниб 2 мг внутрь×1 раз в сутки ежедневно длительно
регорафениб	регорафениб 160 мг внутрь ежедневно 1–21 день каждого 28-дневного цикла
трастузумаб+пертузумаб <sup>1</sup> (только при гиперэкспрессии или амплификации <i>HER2</i> )	трастузумаб 8 мг/кг в/в (нагрузочная доза) в 1-й день 1-го цикла, затем — 6 мг/кг в/в каждые 3 недели, пертузумаб 840 мг в/в (нагрузочная доза) в 1-й день 1-го цикла, затем — 420 мг в/в каждые 3 недели

Название режима	Схема лечения
эрдафитиниб <sup>1</sup> (только при транслокациях <i>FGFR1-4</i> )	Начальная доза — 8 мг/сут ежедневно. Титровать по переносимости каждые 2–4 недели
<i>NTRK</i> -ингибиторы <sup>2</sup> (только при <i>NTRK</i> -транслокациях)	ларотректиниб <sup>1</sup> 100 мг внутрь два раза в сутки ежедневно энтректиниб <sup>2</sup> 600 мг внутрь ежедневно

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

<sup>2</sup> Препарат не зарегистрирован в РФ, но доступен по программе расширенного доступа и имеет доказанную эффективность.

**Таблица 4.** Частота таргетируемых онкогенных изменений при билиарном раке.

Признак	Внутрипеченочная холангиокарцинома (%)	Внепеченочная холангиокарцинома (%)	Желчный пузырь (%)
Мутация <i>BRAF V600E</i>	5	3	1
Амплификация <i>HER2</i>	3–4	11	16–20
<i>MSI-H/dMMR</i>	1–10	1–5	1–5
Транслокации <i>NTRK</i>	<1	<1	<1
Транслокации <i>FGFR2</i>	10	1	<1

Паллиативный эффект также может достигаться при трансартериальной химио-/радио- эмболизации ограниченной опухоли, радиочастотной или микроволновой абляции, однако преимущества данных методик перед ХЛТ не доказаны. Контроль заболевания (частичный эффект+стабилизация) при ТАХЭ кГХК в ретроспективном исследовании у 50 пациентов составил 70% и отмечался в основном у пациентов с гипертансультарным компонентом, медиана продолжительности жизни — 12,3 мес. В небольшом исследовании комбинации радиоэмболизации и ХТ показана возможность (22%) перевода неоперабельной кГХК в операбельное состояние.

При внепеченочном билиарном раке возможно проведение системной ХТ (гемцитабин+цисплатин/оксалиплатин или гемцитабин+капецитабин, молекулярно-направленная терапия) (табл. 3) с последующей стереотаксической прецизионной конформной ХЛТ с фторпиримидинами. При желтухе, обусловленной обструкцией, ФДТ совместно со стентированием и/или дренированием имеет преимущество перед стентированием и/или дренированием в самостоятельном варианте, в том числе по показателям выживаемости и качеству жизни.

### 4.4.3. Метастатический рак билиарного тракта

#### 4.4.3.1. Общие принципы

Пациентам с неоперабельным или метастатическим процессом, осложненным механической желтухой, необходимо обеспечить желчеотток, что улучшает качество жизни и создает условия для проведения ХТ. При нарушении желчеотведения 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 своевременную 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.

Гипербилирубинемия > 2 ВГН, повышение уровня трансаминаз более чем в 5–8 раз ВГН, признаки стойкого нарушения белково-синтетической функции печени (альбумин плазмы < 28 г/л, гипокоагуляция) как следствие нарушения печеночной функции, острый холангит являются только относительными противопоказаниями к ХТ. Однако при невозможности их коррекции и контроля нарушений или обострении сопутствующей патологии противопоказание к ХТ становится абсолютным.

При гипербилирубинемии (не более 3 значений ВГН) предпочтительнее применение схем без гемцитабина, например, 5-фторурацил+кальция фолилат в монорежиме или в сочетании с оксалиплатином. В случаях заболевания на фоне цирроза проведение ХТ сопряжено со значимым увеличением риска развития тяжелых осложнений.

#### 4.4.3.2. Системная лекарственная терапия первой линии

Комбинация гемцитабина с цисплатином является стандартной схемой лечения первой линии терапии нерезектабельного, рецидивирующего или метастатического рака желчевыводящих путей и обеспечивает медиану продолжительности жизни 11,7 мес. при сравнении с 8,1 мес. при применении гемцитабина в монорежиме (табл. 3). Пациенты получают данное преимущество вне зависимости от возраста (моложе или старше 65 лет), локализации первичного очага (внутри- или внепеченочные желчные протоки, желчный пузырь), распространенности заболевания (местнораспространенный процесс или генерализованное заболевание), предшествующей локальной терапии (хирургическое лечение или стентирование).

В рандомизированном исследовании III фазы TOPAZ-1 добавление анти-PD-L1 МКА дурвалумаба к комбинации гемцитабина с цисплатином позволило повысить медиану продолжительности жизни с 11,5 до 12,8 мес. (ОР 0,80; 95% ДИ 0,66–0,97) и медиану ВБП с 5,7 до 7,2 мес. (ОР 0,75; 95% ДИ 0,63–0,89) без клинически значимого усугубления токсичности. Данный вариант лечения можно рассматривать в качестве альтер-

нативы стандартной первой линии терапии, при этом следует учитывать доступность дурвалумаба.

Лекарственное лечение КГХК проводится по принципам лечения билиарного рака — режимы с гемцитабином, фторпиримидинами и препаратами платины. Эффективность сорафениба в небольших исследованиях была ниже, чем ХТ. Нет данных по эффективности иммунотерапии, ингибиторов ангиогенеза и других ингибиторов протеаз, используемых при ГЦР.

Пациенты с функциональным статусом ECOG 2 балла лучше переносят монотерапию гемцитабином или фторпиримидинами. Опционально у больных с нарушением функции почек (расчетный клиренс креатинина < 50 мл/мин.) может назначаться комбинация гемцитабина и оксалиплатина (табл. 3).

Комбинация гемцитабина и капецитабина является эффективной и хорошо переносимой, о чем свидетельствует ряд исследований II фазы.

Монотерапия капецитабином, рекомендованная для лечения ослабленных пациентов, менее эффективна при холангиокарциноме, чем при раке желчного пузыря.

В небольшом исследовании (60 пациентов) тройной комбинации гемцитабин+цисплатин+нанодисперсный паклитаксел, стабилизированный альбумином (наб-паклитаксел) в первой линии лечения местно-распространенного и метастатического билиарного рака получены хорошие результаты: медианы ВВП и продолжительности жизни составили 11,8 мес. и 19,2 мес. соответственно. Тройная комбинация улучшила отдаленные результаты по сравнению с историческими данными, необходимо проведение рандомизированного исследования для подтверждения результатов. Уже сейчас данный режим ХТ присутствует как возможный вариант лечения первой линии в рекомендациях NCCN.

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

В настоящее время в первой линии лечения билиарного рака молекулярно-направленная терапия не проводится.

#### **4.4.3.3. Лекарственная терапия второй и последующих линий лечения**

Оптимальная схема второй линии терапии не определена ввиду отсутствия сравнительных проспективных исследований. Преимуществом в отношении показателей выживаемости обладает молекулярно-направленная терапия, назначенная на основании дополнительного ИГХ и/или генетического исследований, включая комплексное геномное профилирование.

##### **4.4.3.3.1. ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**

На основании единственного проспективного исследования III фазы большинству пациентов с прогрессированием на фоне терапии гемцитабином и цисплатином в качестве второй линии рекомендовано назначение оксалиплатина с 5-фторурацилом и фолинатом

кальция (табл. 3), что обеспечивает статистически значимое увеличение выживаемости в сравнении с плацебо.

В качестве терапии второй линии могут применяться также фторпиримидины в моно-режиме, комбинация оксалиплатина с капецитабином или иринотекана с 5-фторурацилом. Считается, что максимальное преимущество от второй линии ХТ получают пациенты с хорошим функциональным статусом (ECOG 0–1 балл), чувствительностью опухоли к первой линии ХТ, с периодом без прогрессирования более 6 мес. и относительно низким уровнем СА19-9 (< 400 ед./мл). При длительном периоде без прогрессирования (более 6 мес.) после эффективной первой линии лечения возможно повторное использование гемцитабина с препаратом платины.

#### 4.4.3.3.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ КАК МИШЕНИ ДЛЯ МОЛЕКУЛЯРНО-НАПРАВЛЕННОЙ ТЕРАПИИ

Опухоли билиарного тракта нередко имеют молекулярно-генетические изменения, являющиеся потенциальными мишенями для специфических ингибиторов, многие из которых в настоящее время доступны (табл. 3, 4; разд. 4.4.3). Выявленное потенциально таргетируемое молекулярное нарушение опухоли не гарантирует получения пользы от лечения, направленного на данный механизм.

Использование полноэкзомного секвенирования позволило выявить целый ряд мутаций, встречающихся с той или иной частотой, у пациентов с холангиокарциномой и раком желчного пузыря. Внешние факторы, такие как паразитарные инфекции печени или вирусный гепатит, способствуют индукции провоспалительных сигналов эпителиальными клетками и другим клеточным микроокружением, вследствие чего активно высвобождаются факторы роста и цитокины, например, ИЛ-6 и TGF $\beta$ , способствующие чрезмерной пролиферации холангиоцитов. Эти эффекты, наряду с накоплением генетических и эпигенетических изменений в онкогенах и генах-супрессорах опухоли, приводят к злокачественной трансформации и дерегуляции ключевых сигнальных путей, таких как *EGFR*, *ERBB2*, *HGF/MET*, *VEGFR*. Среди наиболее значимых мутаций выделяются мутация в генах *IDH1/2* мутация *FGFR2*, а также мутации в генах, вовлеченных в ремоделирование хроматина, таких как *ARID1A*, *PBRM1* и *BRCA*-ассоциированный белок 1 (*BAP1*), которые чаще обнаруживаются при внутривисцеральной холангиокарциноме. Считается, что наличие дикого типа *KRAS* совместно с *IDH1/2* мутацией может ассоциироваться с более высокой медианой продолжительности жизни: 28,22 мес. по сравнению с 11,56 мес. для немутантного генотипа ( $p=0,025$ ). В свою очередь, для внепеченочных опухолей более характерны мутации *PIK3CA* и *BRAF*, что также может являться важной мишенью в лечении химиорезистентной опухоли. Для рака желчного пузыря характерно выявление гиперэкспрессии *HER2*. Также известно, что раковые клетки с *BRCA*-мутациями имеют нарушения в процессе гомологичной рекомбинации ДНК, а этот механизм является важной терапевтической мишенью для PARP-ингибиторов, причем *BRCA1* и *BRCA2* — не единственные гены, участвующие в механизме репарации HRD: *RAD51C*, *RAD51D*, а также гены *ATM*, *CHEK1*, *CHEK2* и *CDK12* также ответственны за ингибирование этого процесса. В исследовании молекулярного профиля 17566 солидных опухолей мутации генов *dMMR* были выявлены в 28,9% случаев среди опухолей билиарного тракта, что делает



PARP-ингибиторы перспективной, но пока не валидированной опцией лечения данной группы заболеваний.

Эффективность молекулярно-направленной терапии в первой линии не изучена, ее можно рекомендовать к применению в качестве второй и последующих линий терапии. В отсутствие данных о потенциальных прогностических маркерах при прогрессировании на первой-второй линиях терапии может быть рекомендован мультикиназный ингибитор регорафениб.

При выявлении в опухоли мутации гена *BRAF V600E* можно рассчитывать на эффективность комбинации ингибиторов киназ *BRAF* и *MEK*, выявление высокой мутационной нагрузки (>10 мутаций на мегабазу пар оснований), *MSI-H* или *dMMR* ассоциируется с высокой эффективностью иммунотерапии (пембролизумаб). В лечении билиарного рака с амплификацией/гиперэкспрессией *HER2* могут использоваться анти-*HER2* препараты. Недавно зарегистрированный в РФ ларотретиноб обладает высокой эффективностью при опухолях, несущих транслокации *NTRK* (табл. 3).

В РФ в клинической практике пока недоступна таргетная терапия относительно часто встречаемых при внутривенной холангиокарциноме мутации *IDH1/2*, транслокаций *FGFR* (до 10% случаев), *RET* (1–2%)

Рекомендуемый алгоритм лечения билиарного рака в зависимости от степени распространенности представлен в прил. 8.

## 5. СОСУДИСТЫЕ И ПЕРИВАСКУЛЯРНЫЕ ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

C22.3 Ангиосаркома печени

C22.4 Другие саркомы печени

Патоморфологические характеристики сосудистых и периваскулярных опухолей печени приведены в прил. 2.

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома (ЭГ) печени в общей популяции встречается крайне редко: около 1 случая на 1000000 человек. Это заболевание относится к высокодифференцированным ангиосаркомам, развивающимся из клеток эндотелия. 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. Заболевание чаще выявляется у 30–40-летних пациентов.

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».

В опухоли экспрессируются эндотелиальные маркеры, такие как CD31, CD34 и фактор VIII. Ядерная экспрессия *SAMTA1* отмечается в 85–90% случаев ЭГ печени как подтверждение транслокации *WWTR1-CAMTA1*, реже выявляется транслокация *YAP1-TFE3* (10%).

Резекция печени — основной вариант радикального лечения ЭГ печени. Вероятность рецидива заболевания составляет около 30–40%. Однако у большинства пациентов радикальная резекция невозможна в связи с мультифокальным поражением. Следует отметить, что при нерезектабельной опухоли отмечены хорошие результаты трансплантации печени; по данным ретроспективного анализа 149 случаев трансплантации печени при ЭГ печени медиана продолжительности жизни составила 7,6 лет (Eurorean Liver Transplant Registry). Ряд экспертов даже при выявлении нескольких внепеченочных очагов при благоприятном течении заболевания рассматривают трансплантацию печени как возможную лечебную опцию. Эксперты ESMO (2021 г.) считают внепеченочные проявления заболевания и случаи разрыва капсулы опухоли главными противопоказаниями к трансплантации.

В литературе описаны единичные попытки лечения ЭГ печени с помощью ТAxЭ без очевидных выводов о потенциальной эффективности.

В ряде случаев мультифокальная ЭГ печени протекает бессимптомно и диагностируется случайно, и даже при мультиорганном поражении длительно медленно прогрессирует. В литературе есть указания на эпизодическую эффективность при использовании цитостатиков, например, паклитаксела, блокаторов ангиогенеза, таких как бевацизумаб, или мультикиназных ингибиторов (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, ленватиниб). В небольшой группе пациентов (n=15) изучалась эффективность сорафениба: зарегистрированы 2 объективных эффекта при медиане ВБП, равной 6 мес.. Эффективность сиролимуса в группе из 6 пациентов составила 50%, однако в большей исследуемой ретроспективно группе (n=38) эффективность сиролимуса составила всего 11% при медиане ВБП 13 мес.

В отсутствие лечебных опций с доказанной эффективностью при индолентном течении ЭГ печени возможно динамическое наблюдение либо назначение пропранолола — неселективного β-блокатора в дозе 40–60 мг по 2–3 раза/сут. Препарат может ингибировать неоангиогенез, вызывает апоптоз клеток эндотелия капилляров и зарегистрирован EMEA в 2014 г. для лечения инфантильных гемангиом; первые исследования показывают дозозависимый эффект. Пропранолол активно изучается в клинических исследованиях при редких заболеваниях сосудов (наследственная геморрагическая телеангиоэктазия, болезнь von Hippel–Lindau, церебральная кавернозная мальформация, саркомы мягких тканей и др.). Начаты исследования его эффективности при ЭГ печени (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03633747).

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

### 6.1. Противовирусная терапия

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/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир) одновременно с лекарственным или интервенционно-радиологическим лечением. При (ре-)активизации хронического вирусного гепатита С (цитолитический синдром с кратным увеличением уровней АСТ/АЛТ и повышением уровня билирубина) после радикального лечения, после ТАХЭ или на фоне системной терапии возможно одновременное проведение курса лечения хронического вирусного гепатита В прямыми противовирусными агентами у больных с компенсированной функцией печени. Клинически значимых межлекарственных взаимодействий между прямыми противовирусными препаратами и средствами для химиотерапии ГЦР не описано. Неспецифическая терапия для профилактики лекарственного поражения печени — препараты урсодезоксихолевой кислоты (10–15 мг/кг/сут.), S-адметионина (800 мг/сут.). Назначение препаратов эссенциальных фосфолипидов не эффективно.

## 6.2. Особенности лечения больных ПРП и желчевыводящих путей на фоне цирроза печени

Сопроводительная корригирующая терапия осложнений фоновой патологии (в том числе цирроза) печени и опухолевого процесса существенно увеличивает выживаемость больных ГЦР. В условиях длительного лекарственного лечения ПРП может возрасти 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 ПРП, ухудшает переносимость лекарственного лечения вплоть до необходимости полной отмены. Рекомендуется регулярное, не реже 1 раза в мес., тщательное мониторирование функции печени, проведение активной профилактики и своевременное лечение осложнений цирроза печени. При декомпенсированном циррозе — класс CPS B — C ( $\geq 8$  баллов) — лекарственное лечение ГЦР, как правило, не проводится в связи с ожидаемо 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 (CPS  $\geq 2$  балла от исходного) противоопухолевое лечение следует приостановить на 10–15 дней, провести активную терапию осложнений цирроза под наблюдением гастроэнтеролога. При положительной динамике лечение может быть возобновлено с редукцией дозы активного препарата.

При стойком ухудшении функции печени (CPS  $\geq 8$  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. Лигирование варикозно расширенных (3 степени) вен 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 ГЦР.

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

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

Больным с декомпенсированной функцией печени (CPS B/C  $> 8$  баллов) проводится симптоматическая терапия осложнений цирроза и опухолевого процесса. Однако при выявлении раннего ГЦР (BCLC O/A согласно «миланским критериям») оправдана консультация трансплантолога.

### 6.3. Билиарная гипертензия

Тактика отведения желчи у онкологических больных с механической желтухой опухолевой этиологии учитывает перспективы противоопухолевого лечения, ожидаемую продолжительность жизни пациента, локализацию и распространенность блока желчеоттока и степень нарушения функции печени. С учетом возможности внутрипротокового лечения опухолей (ФДТ, брахитерапия) и частой необходимости длительного доступа к желчным протокам купирование желчной гипертензии, по сути, является первым этапом для последующих диагностических и лечебных процедур. При определении показаний к желчеотведению необходимо соотносить риски вмешательства и предполагаемую клиническую пользу.

В большинстве случаев адекватным методом желчной декомпрессии является выполнение чрескожной чреспеченочной холангиостомии (одно/двухсторонней в зависимости от уровня блока и степени разобщения внутрпеченочных протоков; наружно-внутреннее дренирование предпочтительно) либо, при высоком риске развития тяжелых осложнений, эндоскопическая транспапиллярная установка съёмного пластикового стента.

Имплантация саморасширяющихся металлических стентов в область опухолевой стриктуры оправдана, когда нет сомнений в диагнозе, отсутствуют перспективы про-

тивоопухолевого лечения и ожидаемая продолжительность жизни больного не превышает 3 мес. Однако, в зависимости от протяженности стриктуры и ее локализации, вопрос установки саморасширяющегося металлического стента может обсуждаться и при иных клинических состояниях.

## 7. НАБЛЮДЕНИЕ

Целью активного наблюдения является выявление раннего местного прогрессирования, предполагающего возможность применения локальных методов лечения. Известно, что до 65% рецидивов заболевания случаются в первые 2 года наблюдения и лишь 5% рецидивов диагностируются спустя 3 года. Эти данные подтверждают целесообразность активного наблюдения: КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с/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.

## 8. ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1. Морфологическая классификация первичных опухолей печени, желчевыводящих протоков и желчного пузыря (ВОЗ, 2019 г.)

#### Опухоли печени и внутрипеченочных желчных протоков Доброкачественные гепатоцеллюлярные опухоли

8170/0 Гепатоцеллюлярная аденома

#### Злокачественные гепатоцеллюлярные опухоли и предопухолевые процессы

8170/3 Гепатоцеллюлярный рак

8171/3 Гепатоцеллюлярный рак, фиброламеллярный

8172/3 Гепатоцеллюлярный рак, скirroзный

8174/3 Гепатоцеллюлярный рак, светлоклеточный

#### Доброкачественные билиарные опухоли и предопухолевые процессы

8160/0 Аденома желчных протоков (билиарная аденома)

9013/0 Аденофиброма БДУ

8148/0 Билиарная интраэпителиальная неоплазия *low grade*

8148/2 Билиарная интраэпителиальная неоплазия *high grade*

8503/0 Внутрипротоковая папиллярная опухоль с интраэпителиальной неоплазией *low grade*

8503/2 Внутрипротоковая папиллярная опухоль с интраэпителиальной неоплазией *high grade*

- 8503/3 Внутрипротоковая папиллярная опухоль в сочетании с инвазивной карциномой
- 8470/0 Муцинозная кистозная опухоль с интраэпителиальной неоплазией *low grade*
- 8470/2 Муцинозная кистозная опухоль с интраэпителиальной неоплазией *high grade*
- 8470/3 Муцинозная кистозная опухоль в сочетании с инвазивной карциномой

### **Злокачественные билиарные опухоли**

- 8160/3 Холангиокарцинома
  - Крупнопотоковая внутripеченочная холангиокарцинома
  - Мелкопотоковая внутripеченочная холангиокарцинома
- 8020/3 Рак недифференцированный БДУ
- 8180/3 Комбинированный гепатоцеллюлярный рак и холангиокарцинома
- 8240/3 Нейроэндокринная опухоль БДУ
- 8240/3 Нейроэндокринная опухоль grade 1
- 8249/3 Нейроэндокринная опухоль grade 2
- 8249/3 Нейроэндокринная опухоль grade 3
- 8246/3 Нейроэндокринный рак БДУ
- 8013/3 Крупноклеточный нейроэндокринный рак
- 8041/3 Мелкоклеточный нейроэндокринный рак
- 8154/3 Смешанная нейроэндокринная/не нейроэндокринная опухоль (MiNEN)

### **Опухоли внепеченочных желчных протоков**

- 8160/3 Холангиокарцинома
- 8070/3 Плоскоклеточный рак БДУ
- 8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак
- 8020/3 Недифференцированный рак БДУ

### **Опухоли желчного пузыря**

- 8140/3 Аденокарцинома БДУ
- 8070/3 Плоскоклеточный рак БДУ
- 8020/3 Карцинома недифференцированная БДУ

## **Приложение 2. Патоморфологические характеристики основных видов опухолей печени и желчевыводящей системы (ВОЗ, 2019 г.)**

### **Доброкачественные гепатоцеллюлярные опухоли**

#### **Гепатоцеллюлярная аденома (ГЦА) 8170/0**

Подтипы:

- *HNFT*-инактивированная
- воспалительная аденома
- $\beta$ -катенин-активированная аденома
- $\beta$ -катенин-активированная воспалительная аденома.

Около 85% ГЦА возникают у женщин детородного возраста, основным фактором риска является прием оральных контрацептивов у женщин и прием анаболических стероидов у мужчин. К факторам риска относятся также гликогенозы 1 и 2 типов, галактоземия, тирозинемия, семейный полипоз кишки, синдром поликистозных яичников,  $\beta$ -талассемия. Описаны случаи возникновения ГЦА при алкогольном циррозе и/или метаболическом синдроме.

Макроскопически ГЦА обычно представляют собой опухоли мягкие, без отчетливых границ новообразования, не имеющие фиброзной капсулы. Возможны вторичные изменения в виде некрозов, кровоизлияний, фиброза. Размер новообразования может достигать 20 см в диаметре.

Микроскопически опухоль построена из гепатоцитов без признаков атипии, толщиной не более 1–2 клеток, с большим количеством сосудов.

Каждому подтипу ГЦА соответствуют свои молекулярно-генетические характеристики.

К подтипам с низким уровнем риска развития гепатоцеллюлярного рака относят *HNFT*<sup>1</sup>-инактивированную (30–35%) и воспалительную (35–40%) аденомы. Эти подтипы более характерны для женщин. Гистологически они отличаются между собой: для *HNFT*-инактивированной ГЦА характерны диффузный стеатоз, наличие светлых клеток и клеток с баллонной дистрофией, ИГХ характеристики отличаются отсутствием экспрессии глутамин синтетазы и печеночной формы белка, связывающего жирные кислоты (LFBP), в то время как в воспалительной ГЦА обнаруживаются изменения в виде дилатации синусоидов, наблюдаются лимфоидная воспалительная инфильтрация, утолщенные артериальные сосуды, дуктулярная реакция и наличие псевдопортальных трактов, ИГХ картина характеризуется наличием диффузной экспрессии С-реактивного белка и амилоида А при отсутствии или фокальной экспрессии глутамин синтетазы.

К подтипам с высоким риском развития гепатоцеллюлярного рака относят  $\beta$ -катенин-активированную аденому (10%) и  $\beta$ -катенин-активированную воспалительную аденому (10–15%), развивающиеся как у женщин, так и у мужчин (чаще, чем при других подтипах).

Для данных подтипов характерна цитологическая атипия клеток опухоли с наличием псевдожелезистых структур и очаговым исчезновением ретикулинового каркаса опухоли.

Для этих подтипов патогномичным является диффузная либо очаговая ядерная экспрессия бета-катенина и гиперэкспрессия глутамин синтетазы (в зависимости от наличия мутации в 3 или 3S45 экзонах) при отсутствии экспрессии этих маркеров в случаях

<sup>1</sup> Ядерный фактор гепатоцитов (*Hepatocyte nuclear factor*)

с мутациями в 7/8 экзонах. Гистологически  $\beta$ -катенин-активированная воспалительная аденома имеет черты, характерные для соответствующих подтипов ГЦА.

Неклассифицируемая ГЦА (5–10%) не имеет особых гистологических черт и генетических изменений.

Важно отметить, что различные подтипы ГЦА могут возникать у одного и того же пациента.

В предыдущей Международной классификации опухолей печени и внутривенных желчных протоков (Лион, 2010 г.) к доброкачественным эпителиальным гепатоцеллюлярным опухолям также относили и фокальную узловую гиперплазию (ФУГ), в данном издании ФУГ лишь упоминается в тексте, но не имеет кодирующего номера.

## Злокачественные гепатоцеллюлярные опухоли

### Гепатоцеллюлярный рак 8170/3

Подтипы:

- фиброламеллярный (8171/3)
- скиррозный (8172/3)
- светлоклеточный (8174/3)
- стеатогепатитный, макротрабекулярно-массивный, хромофобный, богатый нейтрофилами, богатый лимфоцитами.

Макроскопически ГЦР варьирует от зеленого до желтого и светло-коричневого цвета в зависимости от содержания жира и желчи, опухоль отграничена от паренхимы печени псевдокапсулой, представленной соединительной тканью с воспалением.

Макроскопически существует 4 основных варианта:

- 1) единственный узел;
- 2) основной (доминирующий) узел с множеством узлов-сателлитов, располагающихся не более чем в 2 см от основного;
- 3) множество мелких узлов (до 100) одного размера и очертаний — диффузный (цирротомиметический);
- 4) множество отдельно располагающихся узлов без отчетливого доминирующего узла.

Микроскопически опухолевые клетки имеют гепатоцеллюлярную дифференцировку, видимую гистологически и подтвержденную ИГХ методом исследования (к таким маркерам можно отнести аргиназу-1, HerParg1, CD10, AFP, PЭА); уровень экспрессии этих маркеров, как правило, зависит от степени дифференцировки опухоли. Отсутствие порталных трактов, снижение и/или отсутствие ретикулинового каркаса опухоли, повышенное количество артериол — основные черты ГЦР. Цитологическая атипия различна, от минимально выраженной до значительной, обращает на себя внимание увеличение числа клеток.

В ГЦР выделяют 4 основных гистологических варианта: трабекулярный, солидный (компактный), псевдожелезелистый (ацинарный), макротрабекулярный (состоит из трабекул более 10 клеток толщиной). Более 50% ГЦР содержат комбинацию вариантов.



Макротрабекулярный вариант в настоящее время ассоциирован с неблагоприятным прогнозом.

В 35% случаев ГЦР представлен особыми подтипами, часть из которых имеют отчетливые клинические, гистологические и молекулярно-генетические особенности с различным прогнозом заболевания.

Все подтипы, за исключением фиброламеллярного варианта, описаны в цирротической печени или печени без цирроза.

К подтипам с более благоприятным прогнозом относят светлоклеточный подтип (3–7%) с более чем 80% содержанием светлых клеток в опухоли, содержащих гликоген, а также богатый лимфоцитами подтип (<1%) с преобладанием лимфоцитов над опухолевыми клетками.

Подтипы, характеризующиеся тем же прогнозом, что и классический ГЦР: 1) стеато-гепатитный подтип (5–20%) с гистологической картиной, напоминающей стеатогепатит; 2) хромофобный подтип (3%), аналогичный светлоклеточному, но с более выраженной атипией опухолевых клеток; 3) фиброламеллярный (1%), возникающий у молодых пациентов в нецирротической печени с выраженным внутриопухолевым (ламеллярным) фиброзом с крупными эозинофильными клетками с отчетливыми ядрышками.

К подтипам ГЦР с неблагоприятным прогнозом относят макротрабекулярно-массивный вариант (при наличии трабекул толщиной более чем 10 клеток в 50% такни опухоли) с частой сосудистой инвазией, а также богатый нейтрофилами подтип (<1%) с диффузной инфильтрацией большого числа нейтрофилов и возможными очагами опухоли саркоматоидного строения.

К подтипам ГЦР с переменным прогнозом (на данный момент не существует консенсуса по этому подтипу ГЦР) относят скirrosный подтип (4%) с внутриопухолевым фиброзом, составляющим >50% опухолевой массы, нередко имитирующий холангиокарциному.

Важная роль в настоящее время отведена так называемым ракам малых размеров ( $\leq 2$  см диаметром), подразделяемым на ранний ГЦР и прогрессирующий ГЦР малых размеров.

Макроскопически ранний рак представляет собой узел без четких границ, не имеющий капсулы, с редкими портальными трактами, очаговой или едва заметной стромальной инвазией и гистологической структурой клеток с минимальными признаками атипии. Прогрессирующий ГЦР малых размеров имеет четкие границы, часто имеет капсулу, характеризуется инфильтративным ростом и в целом напоминает ГЦР большего размера.

Определенную сложность представляет собой дифференциальная диагностика между диспластическими узлами высокой степени злокачественности (диспластический узел *high grade*) и ранним ГЦР особенно на материале диагностических биопсий.

Компонент, называемый «узел в узле», стромальная инвазия, а также панель из глипикана 3, глутамин синтетазы и HP70 (с экспрессией 2 или всех антител) могут разрешить эту диагностическую проблему и указывать на ранний ГЦР.

Степень дифференцировки: ГЦР может быть высокодифференцированным, умеренно-дифференцированным, низкодифференцированным. Стоит отметить, что в пределах одного узла дифференцировка опухоли может быть различной, в этом случае указываются все

степени дифференцировки опухоли с указанием преимущественной. Обычно степень дифференцировки, выставленная на материале диагностической биопсии, коррелирует с операционным материалом (после резекции печени).

Морфологические черты, влияющие на прогноз заболевания:

- 1) степень дифференцировки;
- 2) сосудистая инвазия и наличие внутripеченочных метастазов;
- 3) стадия опухоли;
- 4) подтип (вариант) опухоли;
- 5) наличие или отсутствие цирроза;
- 6) экспрессия цитокератина 19 (ассоциируется с неблагоприятным прогнозом).

## Доброкачественные билиарные опухоли

### Внутрипротоковая папиллярная опухоль печени и желчных протоков

Внутрипротоковая папиллярная опухоль печени и желчных протоков относится к предопухолевым новообразованиям, видимым макроскопически, с внутрипротоковым папиллярным или виллезным типом роста билиарного эпителия. При наличии компонента инвазивной карциномы опухоль относят к внутрипротоковой папиллярной опухоли в сочетании с инвазивной карциномой.

8503/0 Внутрипротоковая папиллярная опухоль с интраэпителиальной неоплазией *low grade*

8503/2 Внутрипротоковая папиллярная опухоль с интраэпителиальной неоплазией *high grade*

8503/3 Внутрипротоковая папиллярная опухоль в сочетании с инвазивной карциномой.

Локализация опухоли варьируема, по некоторым данным, до 80% новообразований располагаются во внутripеченочных желчных протоках, по другим данным, до 70% опухолей локализуются во внепеченочных желчных протоках.

Согласно данным Japan — Korea Cooperative Study Group, в зависимости от локализации опухоли ее разделяют на два типа — тип 1 и тип 2, различающиеся между собой как гистологически, так и по течению заболевания.

Для внутрипротоковой опухоли типа 1 более характерна локализация во внутripеченочных желчных протоках с кистозной дилатацией протока, наличием большого количества муцина с преобладанием папиллярных структур над тубулярными с нежной фиброваскулярной стромой высланными гомогенным, упорядоченным эпителием. Для данного типа (опухоль относят к желудочному или интестинальному подтипу в зависимости от типа эпителия) более свойственна тяжелая дисплазия эпителия с очагами легкой дисплазии, инвазивный рост наблюдается в 50% случаев, как правило, минимальный. Опухоли обладают менее агрессивным течением, с хорошим послеоперационным течением.

Опухоли типа 2, напротив, располагаются во внепеченочных желчных протоках, редко содержат муцин, представлены папиллярными структурами с фокусами солид-

ного и крибриформного роста всегда с тяжелой дисплазией эпителия, часто с инвазивным ростом (в 80% случаев), обладают более агрессивным течением по сравнению с опухолями типа 1. Их относят к интестинальному или панкреатобилиарному подтипу в зависимости от типа эпителия.

Надо отметить, что для более половины данных новообразований характерно наличие двух или более типов эпителия, поэтому их стоит разделять в зависимости от типа преобладающего эпителия. Возможно использование ИГХ метода исследования для определения подтипа (так, муцины 5AC и 6 часто экспрессируются в эпителии желудочного типа, а экспрессия муцина 2 более характерна для эпителия кишечного типа, EMA (муцина 1) — для панкреатобилиарного типа).

## Злокачественные билиарные опухоли

### Внутрипеченочная холангиокарцинома

8160/3 Злокачественная эпителиальная опухоль с билиарной дифференцировкой

#### Внимание! Термин холангиоцеллюлярный рак не рекомендован для использования

Подтипы:

- крупнопотоковый
- мелкопотоковый.

#### КРУПНОПРОТОВОКОВЫЙ ПОДТИП

Для этого подтипа характерны инфильтративная и перидуктальная инфильтративная форма роста опухоли. Гистологически он аналогичен перихиларной холангиокарциноме с наличием муцин-продуцирующих протоковых и тубулярных структур, высланных цилиндрическим и/или кубическим эпителием с десмопластической реакцией стромы, опухоль располагается проксимальнее конfluence желчных протоков, с экспрессией муцинов 5AC, 6, S100, TFF1, AGR2 при ИГХ исследовании, *KRAS*-мутацией.

#### МЕЛКОПРОТОВОКОВЫЙ ПОДТИП

Рост опухоли наблюдается на периферии паренхимы печени, характерна инфильтративная форма роста. Гистологически выявляются не продуцирующие муцин мелкие тубулярные структуры с низким цилиндрическим и/или кубическим эпителием с десмопластической реакцией стромы. К характерным ИГХ признакам относят экспрессию CD56, N-cadherin, C-реактивного белка, выявляется *IDH1/2* мутации, слияния *FGFR2*.

Для обоих подтипов опухоли характерна экспрессия муцина 1, цитокератинов 7 и 19.

Степень дифференцировки: холангиокарциномы могут быть высокой, умеренной и низкой степени дифференцировки.

Спектр молекулярно-генетических нарушений: диагноз внутрипеченочной холангиокарциномы возможен при исключении других аденокарцином с признаками билиарной дифференцировки и десмопластической реакцией стромы (в частности, протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, аденокарциномы внепеченочных желчных

протоков и желчного пузыря), в иных спорных случаях возможно проведение ИГХ (цитокератины 7, 19, СА19-9) для исключения билиарной дифференцировки опухоли.

### **Недифференцированная первичная карцинома печени**

8020/3 Карцинома недифференцированная БДУ

8180/3 Комбинированный гепатоцеллюлярный рак/холангиокарцинома

Комбинированный гепатоцеллюлярный рак/холангиокарцинома — крайне редко встречающаяся опухоль, составляет 2–5% всех первичных опухолей печени. Данных по заболеваемости недифференцированным раком нет.

Патогенез заболевания не ясен. Отдельные молекулярно-генетические исследования указывают на общее клональное происхождение компонентов опухоли. Отмечается большое разнообразие мутаций в комбинированных раках. В отдельных работах выявлена более тесная связь комбинированного рака с внутривнутрипеченочной холангиокарциномой, однако в опухоли присутствуют типичные для ГЦР мутации (например, *CTNNB1*) и мутации, характерные для внутривнутрипеченочной холангиокарциномы (*KRAS*, *IDH1*).

Макроскопически опухоль не имеет специфических черт, макроскопическая картина зависит от преобладающего компонента, требуется детальное исследование макропрепарата для установления диагноза.

Микроскопически компоненты опухоли могут быть отграничены друг от друга или «перемешаны» между собой. На настоящий момент не существует достаточных данных о наличии того или иного минимального компонента для установления диагноза комбинированной опухоли. Бифенотипическая дифференцировка новообразования основана в первую очередь на гистологическом строении опухоли с учетом последнего ИГХ исследования. В отдаленных метастазах опухоль может соответствовать как комбинированному раку, так и быть однокомпонентной (гепатоцеллюлярный рак либо холангиокарцинома). Наличие стволовых клеток, как правило, располагающихся в переходной зоне между компонентами опухоли (их выявление возможно с помощью ИГХ исследования с использованием панели антител, включающей CK19, EpCAM, CD56, CD117, CD133), необходимо отмечать в морфологическом заключении. В отдельных комбинированных опухолях выявляется монотонная морфологическая картина, клетки можно отнести как к холангиокарциноме, так и гепатоцеллюлярному раку, ИГХ диагностика способствует установлению двойной природы клеток (одновременная экспрессия гепатоцитарных и холангиоцитарных маркеров, доказывающих промежуточное положение данных новообразований).

Недифференцированная карцинома печени не имеет ни определенной морфологии, ни отчетливой ИГХ картины, отсутствуют черты, присущие гепатоцеллюлярному раку и холангиокарциноме. Прогноз у больных с этими новообразованиями крайне неблагоприятный, особенно при недифференцированной карциноме.

### Рак внепеченочных желчных протоков

Рак внепеченочных желчных протоков — первичная злокачественная опухоль, возникающая во внепеченочных желчных протоках. Общепринятым термином является внепеченочная холангиокарцинома.

8160/3 Холангиокарцинома

8070/3 Плоскоклеточный рак БДУ

8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак

8020/3 Недифференцированный рак БДУ

Локализация: внепеченочные желчные протоки, общий желчный проток. Перихиларный рак локализуется в общем печеночном, левом и/или правом печеночных протоках — опухоль Клацкина.

Этиология: хроническое воспаление, в частности, первичный склерозирующий холангит, кисты желчных протоков, холелитиаз, эндемичные паразиты, а также диабет 1 типа, хронический панкреатит, подагра.

Патогенез: к основным предопухолевым процессам относят билиарную интраэпителиальную неоплазию и внутрипротоковую папиллярную опухоль желчных протоков.

Спектр молекулярно-генетических нарушений в данных новообразованиях очень широк. Мутация *TP53* отмечается в 50% случаев, в то время как мутация гена *KRAS* - в 20–30% случаев, а амплификация *MDM2* выявляется в 12% перихиларных карцином, а для дистальных холангиокарцином является исключительным явлением. Для внутривнутрипеченочных и внепеченочных холангиокарцином определен целый спектр общих молекулярно-генетических нарушений, а именно генов *TP53*, *KRAS*, *SMAD4*, *ARID1A*, *GNAS*. Специфичными для внепеченочных холангиокарцином являются повреждения генов *PRKACA/PRCACB* fusion, мутации генов *ELF3* и *ARID1B*.

Макроскопически опухоли представлены склерозирующим, узловым и папиллярным типами. Самым распространенным является склерозирующий тип, вызывающий утолщение протока по всей его окружности.

Микроскопически большая часть карцином внепеченочных желчных протоков — аденокарциномы панкреатобилиарного типа. Другие гистологические варианты — аденокарциномы интестинального типа, фовеолярного типа, муцинозные карциномы, перстневидноклеточный рак, светлоклеточный рак, рак пилорических желез, гепатоидная аденокарцинома и инвазивный микропапиллярный рак. К наиболее редким типам аденокарцином относят плоскоклеточный рак, железисто-плоскоклеточный рак, саркоматоидный и недифференцированный раки.

Прогноз: наиболее важным фактором прогноза наряду с резектабельностью является стадия заболевания; после резекции общая 5-летняя выживаемость составляет 20–30%. Более благоприятным прогнозом, как правило, характеризуется папиллярная холангиокарцинома, к микроскопическим факторам неблагоприятного прогноза относят низкую степень дифференцировки, сосудистую и периневральную инвазию.

## Рак желчного пузыря

Рак желчного пузыря — злокачественная эпителиальная опухоль, развивающаяся в желчном пузыре из билиарного эпителия.

8140/3 Аденокарцинома БДУ

8070/3 Плоскоклеточный рак БДУ

8020/3 Карцинома недифференцированная БДУ

Подтипы:

- аденокарцинома
- интестинальный тип (8144/3)
- светлоклеточная аденокарцинома БДУ (8310/3)
- муцинозная кистозная опухоль в сочетании с инвазивной карциномой (8470/3)
- муцинозная аденокарцинома (8480/3)
- дискогезивная карцинома (8490/3)
- внутрипузырная папиллярная опухоль в сочетании с инвазивной карциномой (8503/3)

Локализация: наиболее частой локализацией опухоли является дно желчного пузыря (60%), на втором месте по частоте локализации стоит тело желчного пузыря (30%), реже опухоль возникает в шейке желчного пузыря (до 10%).

Макроскопическое исследование: большая часть злокачественных новообразований желчного пузыря возникает в области дна. Макроскопически опухоли обычно плохо отграничены, с диффузным типом роста, плотной консистенции, серо-белого цвета. Особенно трудна дифференциальная диагностика с хроническим холециститом как на дооперационном этапе, так и при исследовании операционного материала, с этой целью необходимо более детальное исследование последнего. Экзофитный тип роста рака желчного пузыря более характерен для опухолей, развивающихся на фоне интрапузырных папиллярных опухолей. Для муцинозных опухолей характерна слизистая поверхность, в то время как для саркоматоидных и недифференцированных раков характерен рост новообразования в виде полипа рыхлой консистенции.

Микроскопическое исследование: наиболее часто встречающимся видом опухолей желчного пузыря является аденокарцинома, представленная несколькими вариантами:

- 1) билиарный тип аденокарциномы является самым распространенным типом рака желчного пузыря, по морфологическому строению и течению напоминает протоковую аденокарциному поджелудочной железы; опухоль представлена разделенными между собой тубулярными структурами, выстланными кубическим и/или цилиндрическим эпителием, располагающимися в десмопластической строме с различной степенью клеточности;
- 2) интестинальный тип аденокарциномы — менее часто встречающийся тип рака желчного пузыря, соответствующий по строению аденокарциноме кишечного типа; в первую очередь при данном типе рака необходимо исключить первичную локализацию опухоли в толстой кишке;
- 3) муцинозная аденокарцинома: наличие муцина в раках желчного пузыря встречается в 7% всех случаев, однако критерием для установления муцинозной аденокарциномы

является более чем 50% содержание внеклеточного муцина; данный тип аденокарциномы по строению идентичен аденокарциномам любой другой локализации. Возможны сочетания муцинозной аденокарциномы и перстневидноклеточного рака. Как правило, муцинозные карциномы на момент их обнаружения больше в размерах, отличаются более агрессивным течением, в отличие от гастроинтестинальных муцинозных аденокарцином микросателлитно стабильны.

К реже встречающимся типам рака желчного пузыря относятся дискогезивная карцинома с наличием перстневидных клеток или без них, железисто-плоскоклеточный рак (при наличии плоскоклеточного компонента >25%), светлоклеточная карцинома, плоскоклеточный рак (отличающийся более агрессивным течением), гепатоидная аденокарцинома, саркоматоидный рак.

Дифференциальный диагноз проводят с аденомиоматозной гиперплазией и синусами Ашоффа–Рокитанского; при раке желчного пузыря, помимо плотно располагающихся более мелких железистых структур, также наблюдается клеточная атипия эпителия желез, а их просвет, как правило, ориентирован параллельно слизистой оболочке.

Молекулярная патология: встречаются опухоли с гиперэкспрессией/амплификацией *HER2*. Иногда выявляется *MSI*.

Прогноз и предиктивные факторы: к наиболее прогностически благоприятным относят рак желчного пузыря с инвазией не далее мышечной оболочки (T2), при этом нужно быть уверенным, что макропрепарат исследован тотально, и инвазия аденокарциномы ограничена мышечной оболочкой. К предикторным факторам прогрессии рака желчного пузыря относят вовлечение в опухолевый процесс синусов Ашоффа–Рокитанского, распространенность муцинозной аденокарциномы, состояние края резекции по пузырному протоку (позитивный либо негативный). Аденокарциномы с инвазией глубже мышечной оболочки обладают агрессивным течением, 5-летняя выживаемость составляет 45–70%.

### **Сосудистые и периваскулярные опухоли**

В предыдущей классификации 2010 г. данный тип опухолей относился к мезенхимальным.

9120/0 Гемангиома NOS — самая часто встречающаяся доброкачественная опухоль печени, которая в большинстве случаев встречается у женщин, что обусловлено влиянием женских половых гормонов эстрогенов. В большинстве случаев гемангиомы — кавернозные, реже — капиллярные или смешанные. Встречаются как одиночные, так и множественные гемангиомы.

Макроскопически гемангиомы имеют губчатое строение и представляют собой хорошо отграниченные образования красного или красно-бурого цвета за счет кавернозного сосудистого компонента. На разрезе крупные гемангиомы почти всегда имеют гетерогенную структуру с участками фиброза, некроза и кистозных изменений. В некоторых гемангиомах кавернозные пространства крупные и широко открытые, в других — узкие и сжатые, в виде каналов.

Микроскопически ткань гемангиомы представляет собой множественные кавернозные сосудистые каналы (различных размеров и формы), стенки которых состоят из фиброзных стромальных перегородок, выстланных одним слоем уплощенных эндотелиальных клеток без признаков цитологической атипии или митотической активности. Могут присутствовать зоны склероза (иногда — весьма обширные), а также тромбированные полости.

9133/3 Эпителиоидная гемангиоэндотелиома — злокачественная эндотелиальная опухоль, состоящая из эпителиоидных клеток в гиалиновой и фиброзной строме с миксоматозом; может возникать в печени, легких, костях и мягких тканях. В печени часто имеет место мультифокальное поражение, у части пациентов отмечается одновременное поражение печени, легких и селезенки.

Макроскопически обычно представлена множественными плотными белесоватыми узлами от очень небольшого размера (едва заметного макроскопически) до узлов диаметром более 10 см.

Микроскопически опухоль состоит из клеток эпителиоидной, звездчатой и веретеновидной формы с мелкими ядрышками, эозинофильной цитоплазмой с внутритриплазматическими включениями. Клетки располагаются одиночно либо образуют тяжи. Характерна инвазия порталных трактов, синусоидов, нередко с очагами некрозов. Митотический индекс в данных новообразованиях варьирующ, могут встречаться редкие митотические фигуры. ИГХ исследование выявляет экспрессию эндотелиальных маркеров — CD31, CD34, D2-40, ERG, в отдельных клетках выявляется экспрессия цитокератинов 8/18.

Прогноз заболевания крайне вариабельный, гистологических черты опухоли не влияют на прогноз заболевания.

Дифференциальный диагноз: инфантильная гемангиома (ранее называлась инфантильная гемангиоэндотелиома) в 90% случаев возникает в раннем возрасте, до 6 мес., редко выявляется у подростков или молодых людей. Инфантильная гемангиома — доброкачественная опухоль, не склонная к малигнизации, однако склонная к быстрому росту, чаще представляет собой солитарные узлы, реже выявляется мультифокальный рост опухоли. Гистологически опухоль представляет собой многочисленные хорошо сформированные эктазированные сосуды среднего калибра с просветом неправильной формы в фиброзной строме. В центральной части опухоли могут быть выражены вторичные изменения (тромбозы, кровоизлияния, некрозы). Эндотелиальные клетки не имеют атипичных черт, однако достаточно часто выявляются митотические фигуры (более 10 в 10 полях зрения), что не влияет на прогноз, отражая лишь склонность опухоли к быстрому росту. Случаи малигнизации крайне редки. Диагноз не требует ИГХ подтверждения, достаточно рутинного гистологического исследования. ИГХ панель (при необходимости) включает следующие маркеры — CD31, CD34, ERG, FLI-1, GLUT-1.

9120/3 Ангиосаркома печени

Макроскопически опухоль с мультицентрическим инфильтративным характером роста, белесовато-серого цвета с кровоизлияниями.



Микроскопически опухоль представлена многочисленными анастомозирующими между собой сосудистыми щелями с ростом опухолевых клеток вдоль синусоидов паренхимы печени, могут присутствовать полости, выстланные папиллярными клетками, эпителиоидные клетки с большим количеством цитоплазмы; ИГХ панель включает основные эндотелиальные маркеры, а также claudin5, ulex europaeus lectin, реакция с цитокератинами негативная.

## Приложение 3. Классификация TNM/AJCC (8-й пересмотр, 2017 г)

### Гепатоцеллюлярный рак

#### Первичная опухоль (T)

- Tx — оценить первичную опухоль невозможно;
- T0 — признаков первичной опухоли нет;
- T1a — одиночная опухоль  $\leq 2$  см в наибольшем измерении, с сосудистой инвазией или без нее;
- T1b — одиночная опухоль  $> 2$  см в наибольшем измерении, без сосудистой инвазии;
- T2 — одиночная опухоль с сосудистой инвазией  $> 2$  см или множественные опухоли не более 5 см в наибольшем измерении;
- T3 — множественные опухоли, одна из которых  $> 5$  см в наибольшем измерении;
- T4 — одиночная или множественные опухоли любого размера с прорастанием в крупную ветвь воротной вены либо в печеночную вену, либо прорастание в соседние органы, включая диафрагму (кроме желчного пузыря), или прорастающие висцеральную брюшину.

#### Регионарные лимфоузлы (N)

Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы ворот печени (расположенные 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. Требования к определению категорий 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 5.** 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

**Внутрипеченочная холангиокарцинома****Первичная опухоль (T)**

Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 — первичная опухоль не определяется;

Tis — рак *in situ* (внутрипротоковая опухоль);

T1 — солитарная опухоль без инвазии сосудов, < 5 см или > 5 см;

T1a — солитарная опухоль < 5 см без инвазии сосудов;

T1b — солитарная опухоль > 5 см без инвазии сосудов;

T2 — солитарная опухоль с внутрипеченочной инвазией сосудов или множественные опухолевые узлы в сочетании или без инвазии сосудов;

T3 — опухоль, прорастающая висцеральную брюшину;

T4 — опухоль, вовлекающая местные структуры путем прямой инвазии.

**Регионарные лимфатические узлы (N)**

Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 — имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.

**Отдаленные метастазы (M)**

M0 — нет признаков отдаленных метастазов;

M1 — имеются отдаленные метастазы.

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

При опухолях правой доли печени к регионарным относятся лимфатические узлы вдоль гепатодуоденальной связки, а также околодвенадцатиперстные и перипанкреатические лимфатические узлы.

**Таблица 6.** Группировка по стадиям рака внутripеченочных желчных протоков (AJCC).

Стадия	T	N	M
0	Tis	0	0
IA	1a	0	0
IB	1b	0	0
II	2	0	0
IIIA	3	0	0
IIIB	4	0	0
IV	Любая	Любая	1

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

## 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.

#### Отдаленные метастазы (M):

M0 — нет отдаленных метастазов;

M1 — есть отдаленные метастазы.

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

**Таблица 7.** 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.

Регионарные лимфатические узлы (N) вдоль общего желчного протока, общей печеночной артерии, воротной вены, передние и задние панкреатодуоденальные узлы и лимфатические узлы, расположенные справа и вдоль верхней брыжеечной артерии

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.

### Отдаленные метастазы (M)

M0 — нет отдаленных метастазов;

M1 — есть отдаленные метастазы.

**Таблица 8.** Группировка по стадиям рака внепеченочных желчных протоков (дистальных).

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIa	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадия IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
Стадия IIIa	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
Стадия IIIb	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

## Рак желчного пузыря

### Первичная опухоль (T)

TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

- T0 — первичная опухоль не определяется;
- Tis — рак *in situ*;
- T1 — опухоль прорастает в собственную пластинку или мышечный слой;
- T1a — опухоль прорастает в собственную пластинчатую оболочку;
- T1b — опухоль прорастает в мышечный слой;
- T2 — опухоль проникает в перимускулярную соединительную ткань на брюшной стороне без вовлечения серозы (висцеральной брюшины) или в перимышечную соединительную ткань на печеночной стороне без врастания в печень;
- T2a — опухоль проникает в перимускулярную соединительную ткань на брюшной стороне без вовлечения серозы (висцеральной брюшины);
- T2в — опухоль проникает в перимускулярную соединительную ткань на печеночной стороне без врастания в печень;
- T3 — опухоль прорастает в серозу (висцеральную брюшину) и/или прямая инвазия в печень и/или другие соседние органы и структуры (желудок, двенадцатиперстная кишка, ободочная кишка, поджелудочная железа, сальник, внепеченочные желчные протоки);
- T4 — инвазия опухоли в воротную вену или печеночную артерию или инвазия двух и более органов и структур.

Регионарные лимфатические узлы (N) — 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):**

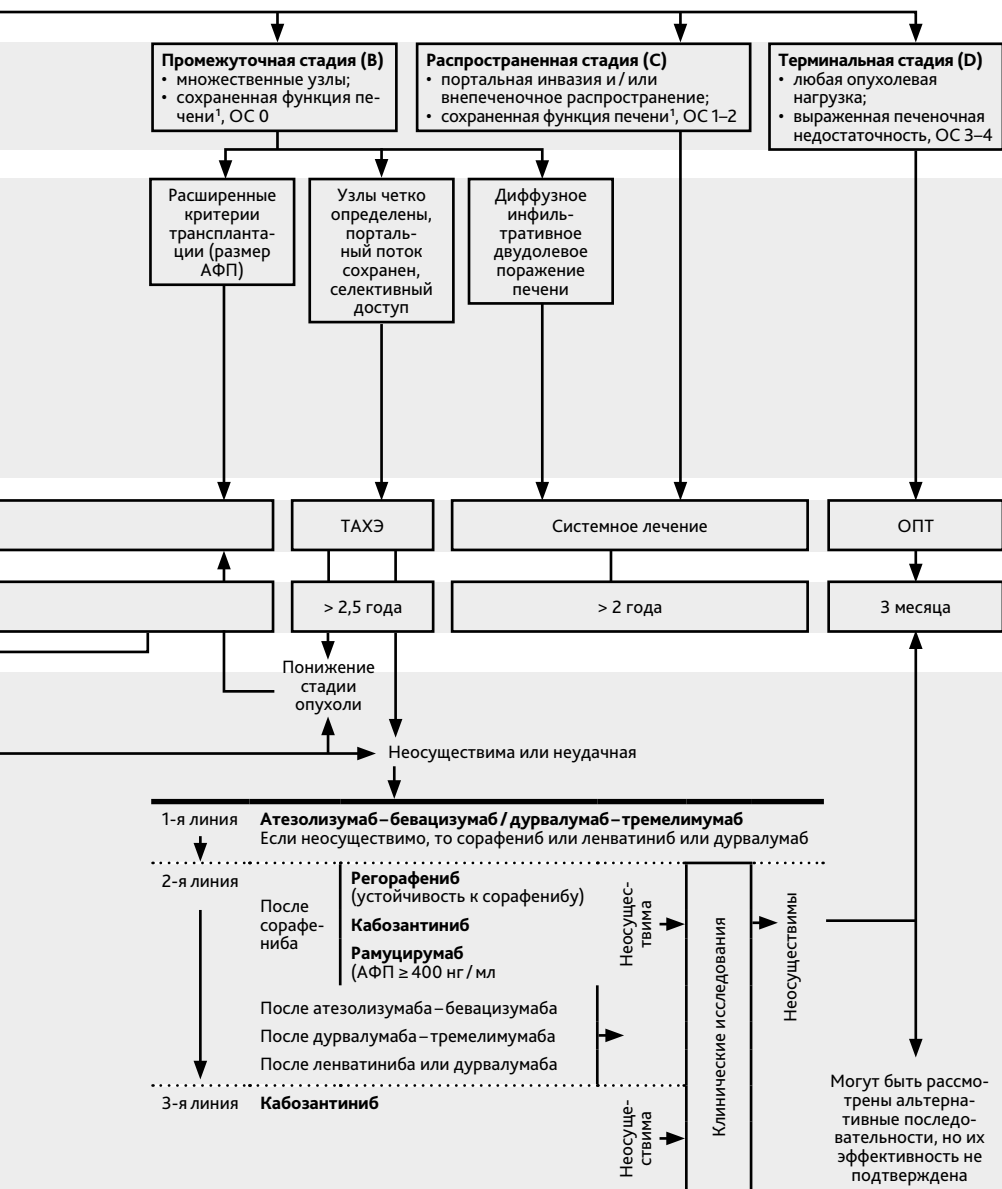
- M0 — нет отдаленных метастазов;
- M1 — есть отдаленные метастазы.

**Таблица 9.** Группировка рака желчного пузыря по стадиям.

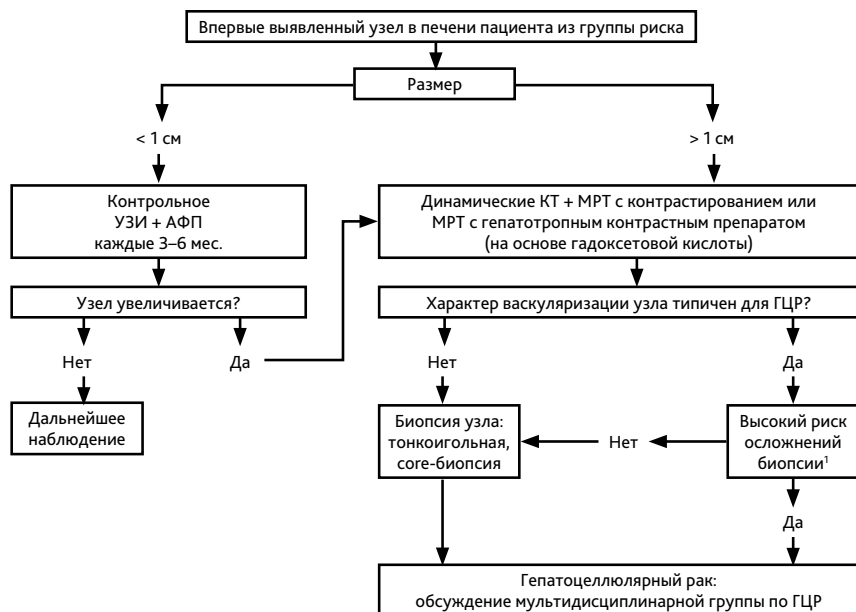
Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIA	T2a	N0	M0
Стадия IIB	T2в	N0	M0
Стадия IIIA	T3	N0	M0
Стадия IIIB	T1–3	N1	M0
Стадия IVA	T4	N0–1	M0
Стадия IVB	Любая T	N2	M0
	Любая T	Любой N	M1







## Приложение 5.



ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; УЗИ — ультразвуковое исследование; АФП —  $\alpha$ -фетопротеин; РКТ — рентгеновская компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография.

<sup>1</sup> Диагноз ГЦР считается обоснованным без морфологической верификации, если при мультифазной КТ и МРТ выявляют типичные для ГЦР семиотические признаки (LI-RADS 5).

**Рисунок 2.** Рекомендуемый диагностический алгоритм при подозрении на ГЦР для пациента из группы высокого риска.

### Категории по LI-RADS (LR):

- LR-NC — не интерпретируется из-за плохого качества изображений или недостаточного объема исследований;
- LR-TIV — опухолевый тромб в вене;
- LR-1 — определенно доброкачественное образование;
- LR-2 — вероятно, доброкачественное образование;
- LR-3 — промежуточная вероятность злокачественного образования;
- LR-4 — возможно, ГЦР;
- LR-5 — определенно ГЦР;
- LR-M — возможно или определенно злокачественное образование, но не обязательно ГЦР.

Дополнительные характеристики применяются по усмотрению рентгенолога для повышения точности определения патологических изменений, повышения уверенности в составленном заключении, более точного определения категории.

**Таблица 10.** Категории LI RADS (зависимость от контрастирования образования в артериальную фазу).

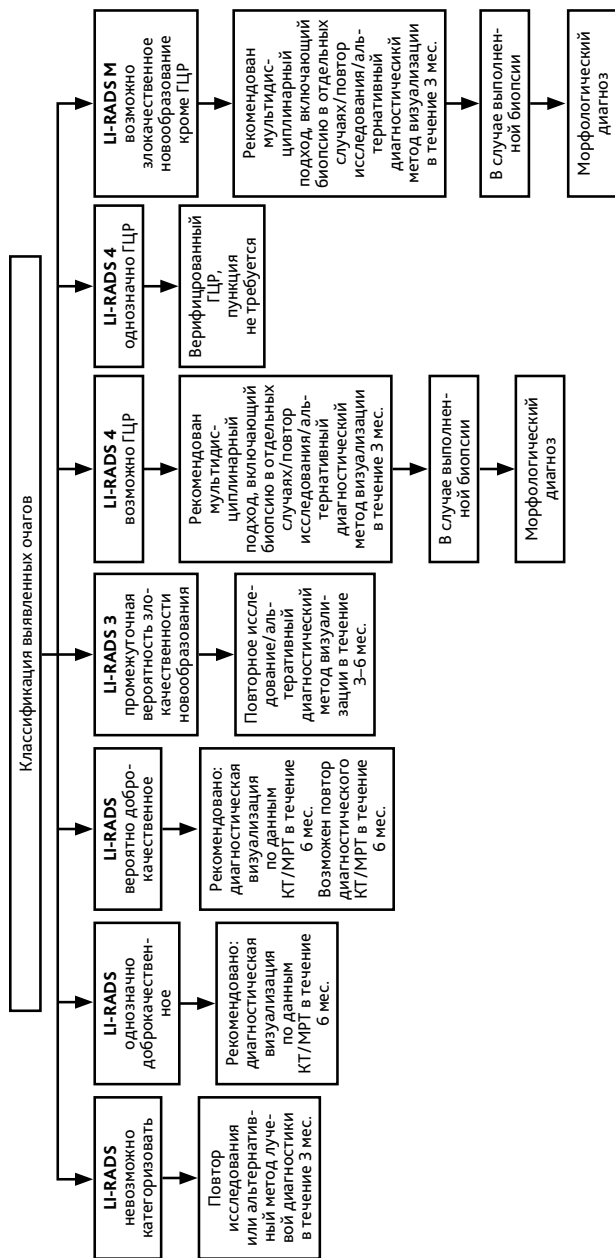
Усиление в артериальную фазу		Усиление в артериальную фазу отсутствует	
Размер образования (мм)		<20	≥20
Дополнительные признаки: 1) «псевдокапсула»; 2) вымывание в венозную/отсроченную фазу сканирования (HE периферическое); 3) увеличение размеров выше пороговых значений	Нет	LR-3	LR-3
	1	LR-3	LR-4
	Более 2	LR-4	LR-4

Категория зависит от наличия одного из следующих критериев: LR-4 — «псевдокапсула»; LR-5 — вымывание в венозную/отсроченную фазу сканирования (HE периферическое)/увеличение размеров выше пороговых значений.

LI-RADS — система данных, изображений и отчета по исследованию печени (Liver Imaging Reporting And Data System).

Для уточнения категории LI-RADS (повышения или понижения) используются следующие дополнительные характеристики:

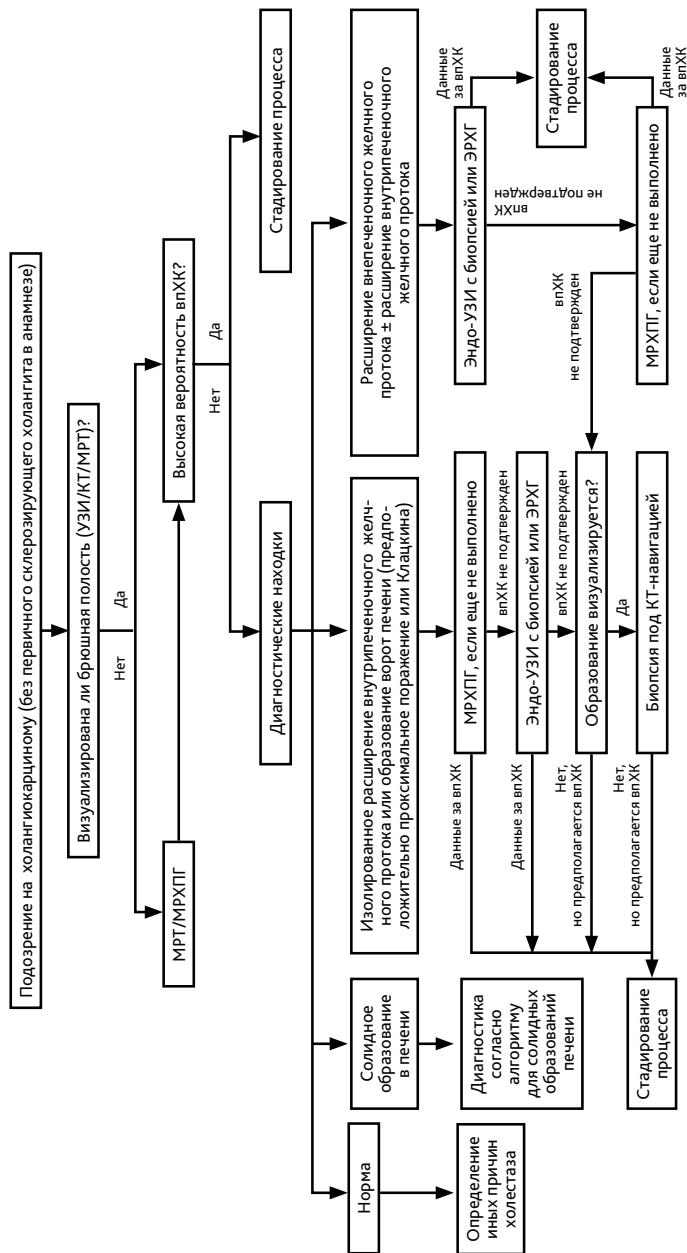
- ≥1 дополнительного признака в пользу злокачественности: повышение категории на уровень выше до LR-4 (примечание — отсутствие дополнительных признаков не является поводом для снижения категории);
- ≥1 дополнительного признака в пользу доброкачественности: понижение категории на уровень ниже (примечание — отсутствие дополнительных признаков не является поводом для повышения категории);
- ≥1 дополнительного признака в пользу злокачественности и ≥1 дополнительного признака в пользу доброкачественности: категорию установить нельзя;
- дополнительные характеристики и находки не применяются в случае повышения категории до LR-5;
- в неоднозначных случаях рекомендовано присвоить наименьшую категорию LI-RADS из возможных. Так, при выборе между LR-2 и LR-3 следует использовать категорию LR-2. Если нет уверенности в том, что имеется опухоль в вене, не устанавливайте категорию LR-TIV.



ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; LI-RADS — система данных, изображений и отчетов по исследованию печени (Liver Imaging Reporting And Data System); AASLD — Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases).

**Рисунок 3.** Диагностическая визуализация ГЦР по данным мультифазных КТ/МРТ (AASLD, LI-RADS).

## Приложение 6.



УЗИ — ультразвуковое исследование; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография; ЭРХГ — эндоскопическая ретроградная холангиография; вПХК — внутрипеченочная холангиокарцинома.

Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм диагностики рака желчных протоков.

## Приложение 7.

Модифицированная система стадирования Bismuth–Corlette классифицирует опухоли проксимальных желчных протоков на 4 типа в зависимости от степени вовлечения желчных протоков.

**Таблица 11.** Классификация Bismuth–Corlette (для рака проксимальных желчных протоков).

Тип I	Поражение общего печеночного протока
Тип II	Поражение слияния печеночных протоков
Тип IIIA	Поражение правого печеночного протока
Тип IIIB	Поражение левого печеночного протока
Тип IV	Поражение обоих печеночных протоков

