

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-494-538

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 больших злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 494–538.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ 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, фиброламеллярный рак, цирроз печени, ВСЛС, ТАХЭ, РЧА, абляция, иммунотерапия, атезолизумаб, бевацизумаб, сорафениб, регорафениб, ленватиниб, кабозантиниб, рамуцирумаб, ниволумаб, ипилимумаб, гепатит С, гепатит В, HCV, HBV, АФП; рак билиарного тракта, внутripеченочная холангиокарцинома, внепеченочная холангиокарцинома, опухоль Клацкина, рак желчного пузыря, химиотерапия, химиолучевая терапия, СА19-9, дурвалумаб, пембролизумаб.

1. КОДИРОВАНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ ПО МКБ-10

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

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

Злокачественные первичные опухоли печени, наиболее распространенным из которых является первичный рак печени (ПРП), представляя собой разнородную группу заболеваний, развивающихся из компонентов паренхимы печени. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) — наиболее распространенная (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, влияющее на выбор варианта лечения, предопределяет большое значение правильного патоморфологического диагноза. кГХК и мелкопротоковая внутripеченочная холангиокарцинома клинически очень схожи, однако их молекулярно-генетические характеристики различаются между собой и расходятся с таковыми для ГЦР.

Согласно морфологической классификации ВОЗ (2019 г.), первичные опухоли печени, желчевыводящих протоков и желчного пузыря разделяются на следующие.

Опухоли печени и внутripеченочных 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, скirrosный

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 Внутripротоковая папиллярная опухоль с интраэпителиальной неоплазией *low grade*

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

8503/3 Внутripротоковая 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 внутрипеченочная холангиокарцинома
- Мелкопотоковая внутрипеченочная 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.

Для ГЦР и внутрипеченочной 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 (чаще цирроза) 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.

2. КЛАССИФИКАЦИИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ ГЦР

2.1. Общие принципы стадирования и классификации ГЦР

Для стадирования ГЦР применяется 8 редакция классификации TNM AJCC/UICC, которая имеет практическое значение для операбельных случаев заболевания, и BCLC, которая учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояния печени, объективное состояния больного и предполагаемую эффективность лечения (рис. 1).

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

Гепатоцеллюлярный рак

Первичная опухоль (T)

Tx — оценить первичную опухоль невозможно;

T0 — признаков первичной опухоли нет;

T1a — одиночная опухоль < 2 см в наибольшем измерении, с сосудистой инвазией или без нее;

T1b — одиночная опухоль > 2 см в наибольшем измерении, без сосудистой инвазии;

T2 — одиночная опухоль с сосудистой инвазией > 2 см или множественные опухоли не более 5 см в наибольшем измерении;

T3 — множественные опухоли, одна из которых > 5 см в наибольшем измерении;

T4 — одиночная или множественные опухоли любого размера с прорастанием в крупную ветвь воротной вены либо в печеночную вену, либо прорастание в соседние органы, включая диафрагму (кроме желчного пузыря), или прорастающие висцеральную брюшину.

Регионарные лимфоузлы (N)

Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 — имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.

Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы ворот печени (расположенные в печеночно-двенадцатиперстной связке).

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:

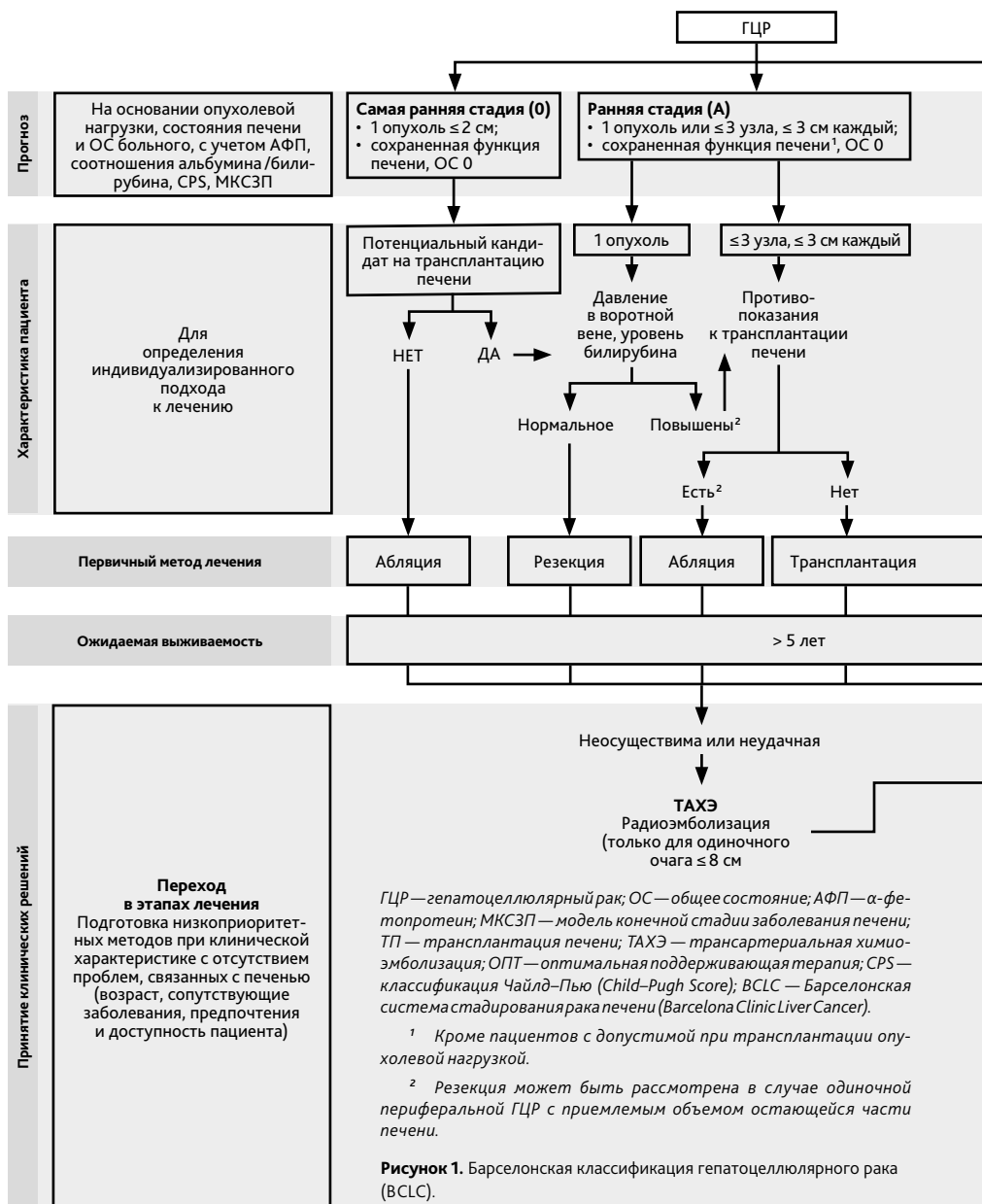
Gx — степень дифференцировки не может быть установлена;

G1 — высокая степень дифференцировки;

G2 — средняя степень дифференцировки;

G3 — низкая степень дифференцировки;

G4 — недифференцированные опухоли.



ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; ОС — общее состояние; АФП — α -фетопротейн; МКСЗП — модель конечной стадии заболевания печени; ТП — трансплантация печени; ТАХЭ — трансартериальная химиоэмболизация; ОПТ — оптимальная поддерживающая терапия; CPS — классификация Чайлд–Пью (Child–Pugh Score); BCLC — Барселонская система стадирования рака печени (Barcelona Clinic Liver Cancer).

¹ Кроме пациентов с допустимой при трансплантации опухолевой нагрузкой.

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

Рисунок 1. Барселонская классификация гепатоцеллюлярного рака (BCLC).

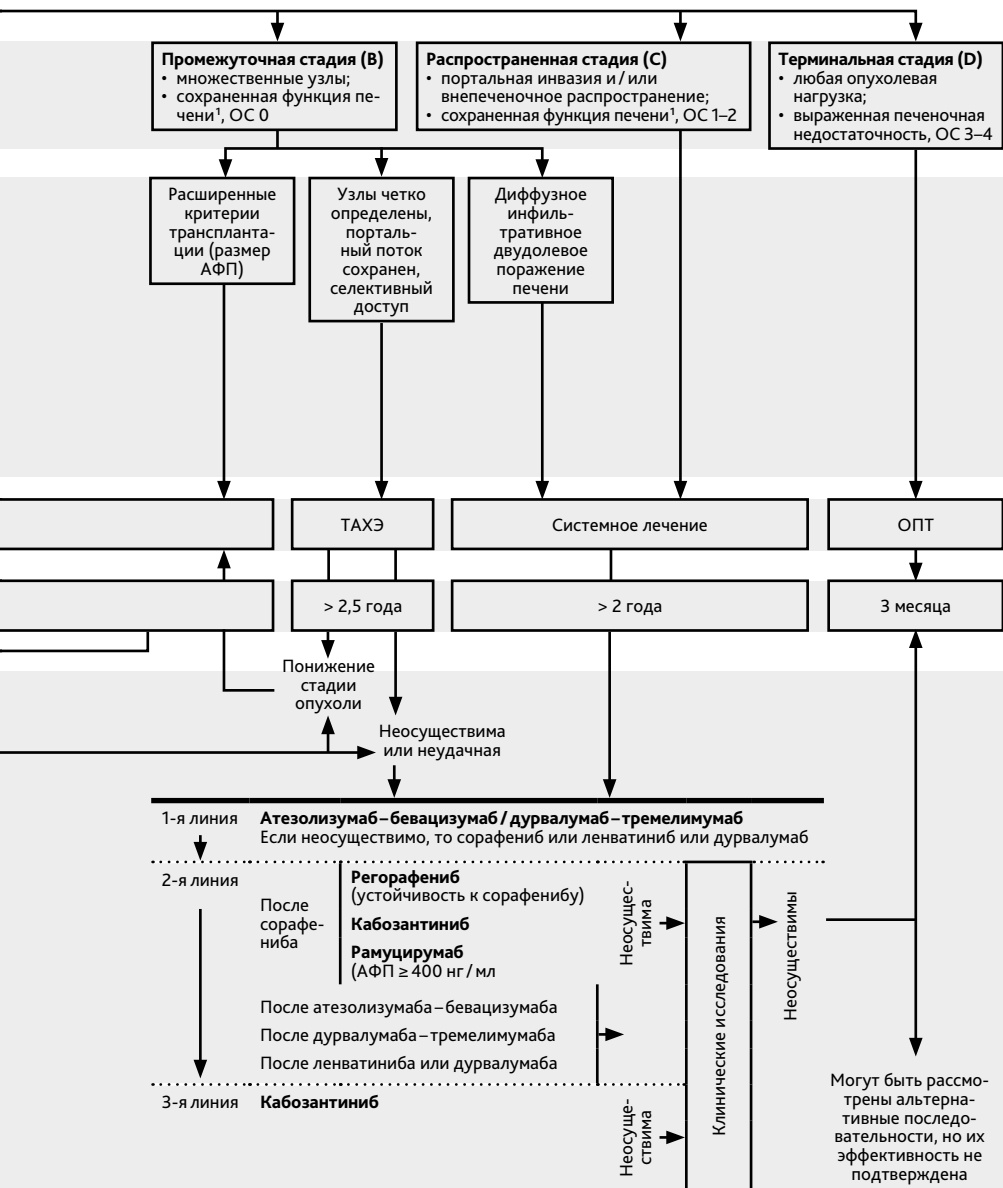


Таблица 1. Группировка по стадиям ГЦР (AJCC1).

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

¹ AJCC — Американский объединенный комитет по раку (American Joint Committee on Cancer).

Стадия BCLC, равно как прогноз заболевания и тактика лечения ГЦР, может меняться при прогрессировании заболевания либо при эффективном лечении; прогностическая значимость ГЦР сохраняется безотносительно наличия/отсутствия цирроза печени, а термин «сохранная функция печени» обозначает степень нарушения функций печени в пределах оценки по классификации Чайльда–Туркотта–Пью (Child–Turcotte–Pugh, СТР) A–B < 8 баллов. BCLC предлагает алгоритм лечения в зависимости от стадии заболевания.

- Очень ранняя стадия (BCLC 0) — солитарная опухоль менее 2 см в диаметре при сохранной функции печени.
- 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 опухолевых специфических жалоб, в удовлетворительном объективном состоянии (0 баллов по ECOG) 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. Эта стадия разделена на три подгруппы: B1 с ограниченным внутripеченочным поражением, имеющая перспективы радикального лечения при уменьшении стадии до BCLC A в результате эффективных химиоэмболизации/системного лечения; B2-ограниченное мультифокальное поражение; B3-подгруппа с диффузным и/или многоочаговым билобарным поражением как более подходящая для системной терапии.
- Распространенная стадия (BCLC C) — объективное состояние по ECOG 0–2 балла, опухоль 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 (СТР B/C ≥ 8 баллов).

2.2. Группы высокого риска развития ГЦР и особенности диагностики

В группу высокого (> 1,5% за год наблюдения) риска развития ГЦР входят больные циррозом печени любой этиологии, носители вируса гепатита В, лица с семейным анамнезом ГЦР (для азиатов — мужчины старше 40 лет и женщины старше 50 лет); для них необходимо регулярное (каждые 6 мес.) ультразвуковое исследование (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 пациенту из группы высокого риска развития ГЦР должны быть выполнены мультифазная контрастная КТ или контрастная МРТ 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. 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. Поскольку риск развития ГЦР коррелирует с длительностью существования и выраженностью цирроза печени, при длительном наблюдении за пациентами из группы риска при циррозе печени с признаками портальной гипертензии следует отдавать предпочтение ежегодной мультифазной МРТ (или КТ) с контрастным усилением.

2.3. Особенности диагностического алгоритма при ПРП

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.

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 HBsAg; при HBsAg (+) — определение HBeAg, HBeAb и количественное определение ДНК вируса гепатита В (HBV),
 - определение HBcAg;
 - определение антител к вирусу гепатита С (HCV); при HCV (+) — определение количества РНК в плазме,
- оценка функционального статуса печени (при ГЦР по СТР);
- определение фоновой патологии печени (развернутый диагноз, 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 шкале СТР каждый признак в зависимости от выраженности оценивается в баллах от 1 до 3 (табл. 2). Сумма баллов 5–6, 7–9 и 10–15 классифицируются как СТР класса А, В и С соответственно. Применение калькуляторов объективной оценки функции печени, таких как коэффициенты ALBI или PALBI возможно после валидации в крупных клинических исследованиях.

Таблица 2. Классификация СТР для оценки функции печени.

Характеристика	1 балл	2 балла	3 балла
Энцефалопатия (степень)	Нет	I–II степень (или компенсируется медикаментозно)	III–IV степень (или рефрактерная)
Асцит	Нет	Незначительный	Умеренный
Альбумин плазмы (г/дл)	> 3,5	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)

Сокращения: СТР — классификация Чайльда–Туркотта–Пью (Child–Turcotte–Pugh); МНО — международное нормализованное отношение.

2.3.3. Лучевая диагностика

Лучевая диагностика включает следующие обследования:

- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза; обязательно изучение 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 контрастная КТ и/или 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.
- КТ-ангиография печени применяется в сложных случаях при планировании хирургического лечения при мультифокальном поражении; является также неотъемлемой составной частью (первый этап) химиоэмболизации опухолей печени. Плоскодетекторная компьютерная томография (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 печени при подозрении на злокачественную природу. При технической невозможности/противопоказаниях или отказе пациента от морфологической верификации диагноза следует предпринять дополнительный диагностический поиск с учетом рекомендаций врачебного консилиума.

Решение об отказе от биопсии и установлении диагноза ГЦР на основании клинических и рентгенологических (мультифазная контрастная КТ и МРТ печени) данных должно приниматься на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме с участием высококвалифицированного рентгенолога, имеющего опыт диагностики опухолей печени. Морфологическая верификация не обязательна при планируемом хирургическом лечении ПРП или обоснованном отказе мультидисциплинарного консилиума от специального противопухолевого лечения.

При выборе метода верификации опухоли в печени следует отдавать предпочтение инцизионной (core-) биопсии. При размере узла менее 2 см чувствительность биопсии составляет приблизительно 60%, причем отсутствие опухоли в биоптате не снимает диагноза, повторная биопсия рекомендуется при росте опухоли и изменении характера кровоснабжения по данным контрастных КТ/МРТ при отсутствии критериев LI-RADS 5.

Биоптаты печени при подозрении на ГЦР должны быть исследованы экспертом-гепатопатологом (в референс-центре): могут быть использованы ИГХ маркеры для подтверждения злокачественной природы опухоли — позитивная экспрессия двух из трех маркеров (глутамин синтетаза, глипикан 3 и HSP70) с дополнительными ИГХ маркерами — цитокератином 19 и CD34. При формировании патоморфологического диагноза ПРП необходимо установление степени дифференцировки (G1-G4) и указание на наличие/отсутствие ангиолимфатической инвазии.

В результате обследования должна быть определена стадия опухолевого процесса согласно принятым классификациям TNM (8 пересмотра)/AJCC для внутривнутрипеченочной холангиокарциномы и BCLC — для ГЦР, определен функциональный класс печени по классификации CTP, сформулированы показания/противопоказания к противопухолевому 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.

3.1. Гепатоцеллюлярный рак

В лечении ГЦР применяются следующие опции:

- хирургическое лечение (раздел 3.1.1)
 - резекции печени (раздел 3.1.1.1);
 - ортотопическая трансплантация печени (раздел 3.1.1.2);
- абляция (раздел 3.1.2);
- стереотаксическая лучевая терапия (раздел 3.1.3);
- регионарная внутриартериальная терапия (раздел 3.1.4):
 - трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) (раздел 3.1.4.1);
 - трансартериальная радиоэмболизация (ТАРЭ) (раздел 3.1.4.2);
- системная лекарственная терапия (раздел 3.1.5).

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.

Резекция печени при очень раннем раке печени (стадия BCLC 0) рекомендуется только в том в случае, если в дальнейшем пациенту планируется трансплантация печени. Если трансплантация невозможна, то основным методом лечения очень раннего рака (стадия BCLC 0) является абляция. Резекция рекомендуется в случае солитарной опухоли диаметром более 2 см (стадия BCLC A). При планировании хирургического вмешательства по поводу ГЦР на фоне цирротически измененной печени в диагностический алгоритм должна быть включена мультифазная МРТ с гепатоспецифическим контрастом как метод, обладающий наибольшей чувствительностью в обнаружении малых опухолей.

3.1.1.2. Ортотопическая/родственная трансплантация печени

Это метод выбора лечения раннего ГЦР (BCLC 0/A) в случаях, не подходящих для резекции или при декомпенсированном (СТР В/С) циррозе печени с учетом принятых критериев трансплантации печени. При определении показаний к трансплантации печени, 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, могут получать как неоадьювантное, так и иное противоопухолевое лечение (bridge-терапия или терапия «ожидания»), в том числе абляцию, химиоэмболизацию, резекцию печени и/или системное лечение. При успешном консервативном лечении местно-распространенного ГЦР, исходно не соответствовавшего критериям трансплантации печени и при рентгенологически подтвержденном «понижении» стадии (down-staging) до принятых критериев трансплантации, возможна трансплантация.

3.1.2. Абляция ГЦР

В качестве методов чрескожной и лапароскопически-ассистированной энергетической абляции рекомендуется использовать микроволновую абляцию (МВА), радиочастотную абляцию (РЧА) и криоабляцию (КА). В качестве метода химической абляции рекомендуется абляция этанолом (АЭ). Для внутривенного стадирования, визуализации, навигации и оценки непосредственного ответа на лечение при проведении чрескожной энергетической абляции рекомендуется использовать в/а контрастирование в виде ПДКТ-артериогапатографии (в артериальную и капиллярную фазы). Возможно также выполнение чрескожной энергетической абляции под контролем МРТ или МСКТ с в/в контрастированием. Химическую абляцию допускается осуществлять под ультразвуковым контролем.

3.1.2.1. Абляция ГЦР стадии VCLC 0

Энергетическая абляция является основным методом радикального лечения солитарных опухолей диаметром до 2 см (стадия VCLC 0) у пациентов, не являющихся кандидатами на трансплантацию печени. При невозможности проведения энергетической абляции (прилегание опухоли к крупным желчным протокам, желчному пузырю или кишке, невозможность общей анестезии) рекомендуется проведение чрескожной АЭ под местной анестезией. Если абляция (чрескожная или лапароскопически-ассистированная) невозможна по какой-либо причине, пациенту должна быть предложена хирургическая резекция печени. При невозможности проведения резекции рекомендуется баллон-окклюзионная или суперселективная ТАХЭ.

3.1.2.2. Абляция ГЦР стадии VCLC A

Абляция показана как радикальный метод лечения солитарной опухоли диаметром более 2 см (стадия VCLC A) в случае противопоказаний к резекции и трансплантации печени. При диаметре солитарной опухоли 3–5 см необходимо использовать энергетическую абляцию в комбинации с АЭ или с суперселективной ТАХЭ (в один или два этапа). Энергетическая абляция показана во всех случаях многоузловой ГЦР в рамках миланских критериев (стадия VCLC A). В случае невозможности проведения абляции при многоузловой форме рекомендована суперселективная ТАХЭ или ТАРЭ.

3.1.2.3. Абляция ГЦР стадии VCLC B

Энергетическая абляция может применяться как вариант курабельной терапии у пациентов, соответствующих расширенным критериям трансплантации печени (критерии «до 7» (сумма диаметра наибольшего узла и числа опухолей); стадия VCLC B1), в случае противопоказаний к проведению трансплантации печени. При этом для узлов диаметром до 3 см энергетическая абляция используется самостоятельно, а для узлов диаметром 3–5 см — только в комбинации с АЭ или суперселективной ТАХЭ. Для пациентов со стадией VCLC B11, выходящих за критерии «до 7», но находящихся в рамках критериев «до 11» энергетическая абляция может применяться в сочетании с суперселективной

ТАХЭ (для опухолей диаметром 3–5 см), а также после суперселективной ТАХЭ в случае уменьшения диаметра узлов до 3 см. Если число и размеры опухолей превышают критерии «до 11» (стадия ВСLС ВIII), то как энергетическая абляция, так и суперселективная ТАХЭ не показаны. Данной группе пациентов (стадия ВСLС ВIII) рекомендуется проведение системной лекарственной терапии.

3.1.3. Стереотаксическая лучевая терапия

Стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ), или стереотаксическая радиохирurgia рекомендуется для лечения очень раннего (ВСLС 0) и раннего (ВСLС А) ГЦР только в том случае, если имеются противопоказания к выполнению резекции печени, трансплантации печени, энергетической абляции, химической абляции, ТАРЭ, а также баллон-окклюзионной и суперселективной ТАХЭ.

3.1.4. Регионарная внутриаpтерияльная терапия

Метод применяется в качестве паллиативного лечения пациентов с ГЦР при компенсированной функции печени, а также в комбинации с другими методами локального и системного воздействия в период ожидания трансплантации печени или при изолированном внутрпеченочном прогрессировании после оперативного лечения.

3.1.4.1. ТАХЭ опухоли (ей) печени

ТАХЭ показана большим ГЦР в первой линии терапии при стадии ВСLС В2, а также при невозможности трансплантации печени при стадии ВСLС В1 и при невозможности трансплантации, абляции или хирургического лечения при стадиях ВСLС 0 (баллон-окклюзионная ТАХЭ) и ВСLС А (суперселективная ТАХЭ). 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. ТАХЭ выполняется при условии технической возможности (определяется интервенционным радиологом) и онкологической целесообразности (определяется на мультидисциплинарном обсуждении) вмешательства.

В случае если при проведении диагностической ПДКТ-артериогапатокиграфии, являющейся обязательным этапом проведения ТАХЭ, у пациента выявляются множественные внутрпеченочные метастазы или инфильтративная форма роста опухоли (стадия ВСLС В3), допускается выполнение однократной ТАХЭ основного узла ГЦР с последующим переходом к системной терапии (обсуждение на мультидисциплинарном консилиуме).

Абсолютные противопоказания к проведению ТАХЭ:

- декомпенсированный цирроз (СТР С);
- 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).

Виды ТАХЭ:

- 1) суперселективная масляная ТАХЭ (цитостатик + липиодол-ультрафлюид + гемостатическая губка);
- 2) суперселективная ТАХЭ микросферами насыщаемыми цитостатиком (DEB);
- 3) ультраселективная баллонокклюзионная ТАХЭ (цитостатик + липиодол).

Выбор методики ТАХЭ у больных ГЦР зависит от стадии заболевания по BCLC, клинической ситуации, технических условий и плана лечения. Наиболее часто используемые цитостатические препараты — доксорубин или эпирубин, цисплатин. Оценка эффективности ТАХЭ проводится через 4 недели по КТ/МРТ с в/в контрастным усилением с использованием критериев mRECIST. Для оценки эффекта следует применять сравнимые модальности (все последующие должны соответствовать той, которая была выполнена изначально). Предпочтительным методом является МРТ. При невозможности выполнения МРТ применяется КТ.

Последующая тактика определяется эффективностью (mRECIST) первой ТАХЭ по данным КТ и/или МРТ (предпочтительно) с контрастированием через 4 недели при условии выполнения исследования той же модальности. 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.

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

3.1.4.2. ТАРЭ

ТАРЭ заключается в инъекции в печеночную артерию радиоизотопа, носителем которого являются стеклянные или резиновые микросферы. Данная опция обеспечивает локальное облучение опухоли в СОД 80–150 Гр, что приводит к некрозу ткани при приемлемой токсичности за счет селективного подведения короткоживущего радиоизотопа. ТАРЭ может использоваться при BCLC A в качестве bridge-терапии, BCLC B и C с тромбозом магистральных вен.

3.1.5. Системное лекарственное лечение ГЦР

В лекарственном лечении ГЦР используются мультикиназные ингибиторы (или ингибиторы внутриклеточных киназ), иммунотерапия препаратами МКА к рецептору PD-1/PD-L1 и CTLA-4, а также 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 ХТ.

Показаниями к системной лекарственной терапии при ГЦР являются:

- впервые выявленный внутripеченочный локализованный или метастатический ГЦР или прогрессирование заболевания в печени после применения локальных и/или системных методов лечения;
- невозможность/нецелесообразность локальных методов лечения (необходимо рассмотрение мультидисциплинарным консилиумом потенциального отношения «клинического риска-пользы»);
- наличие противопоказаний или отказ пациента от локальных методов лечения (резекции, трансплантации печени, ТАХЭ).

Опухолевый тромбоз печеночных вен и/или тромбоз ветвей/ствола воротной вены не являются противопоказанием к системной терапии ГЦР при отсутствии других противопоказаний.

3.1.5.1. Адъювантная противоопухолевая терапия ГЦР

Для группы пациентов высокого риска развития раннего рецидива ГЦР после хирургического лечения или абляции (солитарная опухоль > 5 см или > 3 узлов любого размера, макро- или микрососудистая инвазия) единственной опцией противоопухолевого лечения является режим атезолизумаб 1200 мг в/в + бевацизумаб 15 мг/кг каждые 21 день табл. 5); лечение может быть начато в течение 4–12 недель после радикального хирургического лечения или абляции и проводится в течение 1 года (рис. 2). Режим не используется после трансплантации печени.

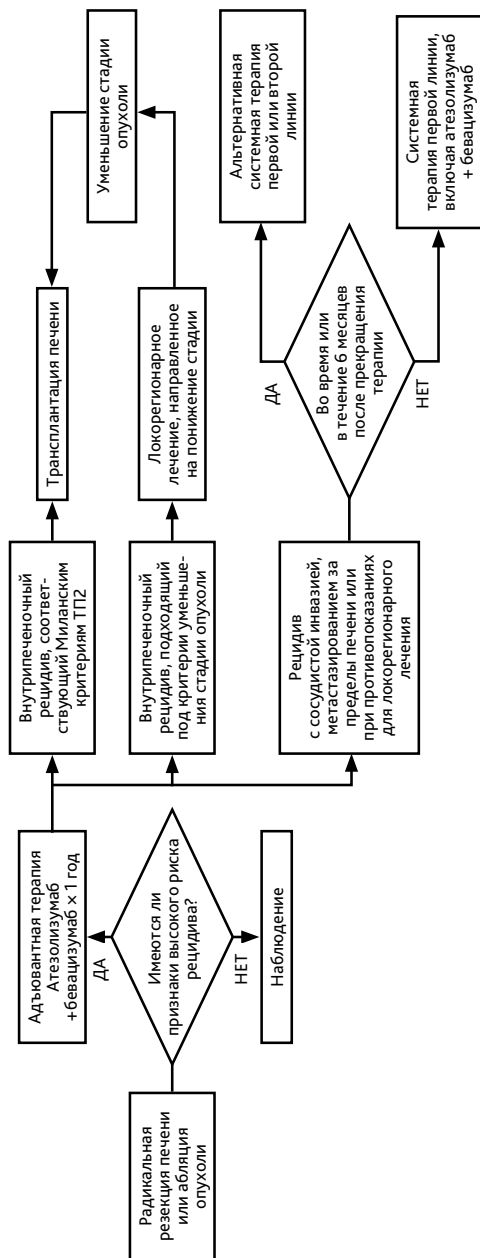
Адъювантная терапия мультикиназными ингибиторами не рекомендуется в связи с отсутствием преимуществ в отношении выживаемости.

После радикального лечения ранних стадий ГЦР при сопутствующем хроническом вирусном гепатите В (HBsAg (+), вирусная нагрузка > 10000 копий/мл) рекомендуется противовирусная терапия аналогами нуклеозидов, поскольку она увеличивает ВБП и ОВ.

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

3.1.5.2. Первая линия лекарственной терапии ГЦР

Предлагаемый алгоритм системной лекарственной терапии ГЦР сформирован на основе опубликованных клинических исследований (рис. 3).



¹ Признаки высокого риска включают в себя размер опухоли > 5 см, наличие более 3 опухолей, микроваскулярную или макроvasкулярную инвазию и низкую степень дифференцировки опухоли.

² Трансплантация печени.

Рисунок 2. Лечение пациентов с рецидивом ГЦР во время или после адьювантной терапии.

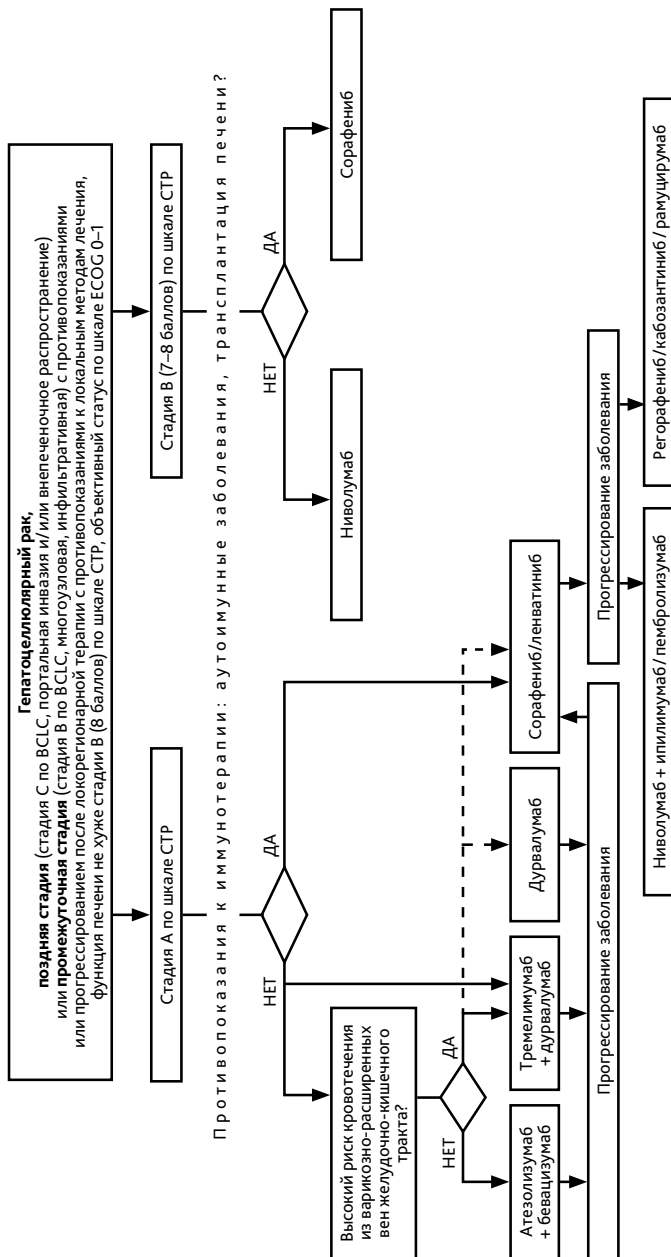


Рисунок 3. Лекарственное лечение гепатоцеллюлярного рака.

В качестве предпочтительной I линии системной терапии у пациентов с низким риском кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода/желудка (не было эпизода кровотечения в последние 6 мес., расширение вен пищевода 1–2 степени на эффективной профилактике неселективными β -блокаторами, > 2 недель после лигирования варикозно расширенных вен пищевода 3 степени), ECOG 0–1 баллов и функцией печени СТР 5–6 баллов ГЦР независимо от факторов риска развития ГЦР рекомендуется комбинация ингибитора PD-L1 атезолизумаба в дозе 1200 мг и бевацизумаба в дозе 15 мг/кг в/в 1 раз в 21 день (табл. 5). При наличии в анамнезе пациента аутоиммунных заболеваний или трансплантации органа иммунотерапия не применяется.

Методом выбора терапии I линии также может быть комбинация тремелиумаба 300 мг в виде однократной начальной дозы с дурвалумабом 1500 мг в первый день первого цикла с последующей монотерапией дурвалумабом (режим STRIDE) один раз в 4 недели до прогрессирования или неприемлемой токсичности или монотерапия дурвалумабом. Следует отметить, что в регистрационное исследование HIMALAYA не включались пациенты с распространенным тромбозом (тип 3–4, долевые вены и ствол) воротной вены.

У пациентов с начальными признаками декомпенсации цирроза печени (СТР В, 7–8 баллов) или при противопоказаниях к использованию ингибиторов протеинкиназ/бевацизумаба в качестве альтернативы возможна монотерапия ниволумабом с использованием одного из рекомендованных режимов или терапия сорафенибом.

В настоящее время неизвестны предикторы эффективности иммунотерапии ГЦР; уровень экспрессии PD-L1 не имеет клинического значения, его определение нецелесообразно.

Нет данных о негативном влиянии терапии ингибиторами контрольных точек на течение цирроза печени. Вероятность реактивации вирусных гепатитов низкая, хотя в случаях серопозитивного (HBsAg+) хронического вирусного гепатита В всегда необходима одновременная непрерывная противовирусная терапия аналогами нуклеозидов, как минимум, на протяжении противоопухолевого лечения.

Начальная суточная доза сорафениба — 800 мг; в случае цирроза СТР В (7–8 баллов), для ослабленных пациентов или при выраженных сопутствующих заболеваниях — 400 мг/сут; при удовлетворительной переносимости целесообразна эскалация дозы до 800 мг/сут. При развитии выраженной (≥ 2 степени) специфической токсичности доза может быть снижена до 600/400/200 мг.

Ленватиниб рекомендован пациентам с функцией печени не хуже СТР А (< 7 баллов). Дозовый режим применения ленватиниба зависит от исходного веса пациента: для больных с массой тела ≥ 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 (≥ 2 степени) специфической токсичности доза ленватиниба снижается на 4 мг, но не менее 4 мг/сут.

Лечение ГЦР проводится непрерывно, до объективных (КТ/МРТ) признаков прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или декомпенсации цирроза печени. Оптимальная длительность иммунотерапии ГЦР неизвестна. В табл. 3 приведены данные по эффективности и переносимости различных режимов лечения ГЦР I линии.

Таблица 3. Сводные данные по эффективности из отдельных рандомизированных контролируемых исследований фазы III терапии первой линии ГЦР по сравнению с применением сорафениба.

Лекарственные препараты	IMBrave150 ^[1]		HIMALAYA ^[2]		REFLECT ^[3]	
	Атезолизумаб + бевацизумаб	Сорафениб	Дурвалумаб + тремелиумаб	Сорафениб	Ленватиниб	Сорафениб
Медиана ОВ, месяцы (95% ДИ)	19,2 (17,0–23,7)	13,4 (11,4–16,9)	16,4 (14,2–19,6)	13,8 (12,3–16,1)	13,6 (12,1–14,9)	12,3 (10,4–13,9)
ОР для смертельного исхода (95% ДИ)	0,66 (0,52–0,85)		Дурвалумаб + тремелиумаб vs. сорафениб ОР 0,78 (0,65–0,92) Дурвалумаб vs. сорафениб: ОР 0,86 (0,73–1,03; n non-inferiority)		0,92 (0,79–1,06, non-inferiority)	
Медиана ВБП, месяцев (95% ДИ)	6,8 (5,7–8,3)	4,3 (4,0–5,6)	3,8 (3,7–5,3)	4,1 (3,8–5,5)	7,3 (5,6–7,5)	3,6 (3,6–3,9)
ЧОО согласно критериям mRECIST 1.1	29,8	11,3	20,1	5,1	18,8	6,5
Частые нежелательные явления*	АГ (30%), утомляемость (20%), протеинурия (20%), ↑ АСТ (20%), зуд (20%), диарея (19%)	Диарея (49%), ЛПЗ (48%), АГ (24%), ↓ аппетита (24%), утомляемость (19%), ↑ АСТ (17%)	Диарея (27%), зуд (23%), сыпь (22%), ↓ аппетита (17%), утомляемость (17%)	ЛПЗ (47%), диарея (45%), утомляемость (19%), АГ (18%), ↓ аппетита (18%)	АГ (42%), диарея (39%), ↓ аппетита (34%), ↓ массы тела (31%), утомляемость (30%), ЛПЗ (27%), протеинурия (25%), гипотиреоз (16%)	ЛПЗ (52%), диарея (46%), АГ (30%), ↓ аппетита (27%), утомляемость (25%), ↓ массы тела (22%)

Сокращения: mRECIST — модифицированные критерии ответа солидных опухолей на лечение (modified response evaluation criteria in solid tumors); НЯ — нежелательные явления; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ДИ — доверительный интервал; ОР — отношение рисков; ЧОО — частота объективного ответа; ОВ — общая выживаемость; ВБП — время без прогрессирования; ЛПЗ — ладонно-подошвенная эритродизестезия; АГ — артериальная гипертензия; а НЯ и частота для исследования HIMALAYA и REFLECT — НЯ, возникающими в ходе лечения.

[1] Finn RS, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382: 1894–1905.

[2] Abou-Alfa GK, et al. *J. Clin. Oncol* 2022; 40:379–379.

[3] Kudo M, et al. *Lancet* 2018; 391: 1163–1173.

В случаях эффективности системного лекарственного лечения с понижением стадии заболевания с BCLC B3 и BCLC C до BCLC B (уменьшение размеров узлов, уменьшение числа узлов, регрессия опухолевого тромба и/или внепеченочных метастазов) целесообразно рассмотреть возможность использования методов локорегионарного лечения (хирургическое лечение, ТАХЭ, абляция).

3.1.5.3. Вторая и последующие линии лекарственного лечения ГЦР

II линия терапии ГЦР представлена несколькими опциями (рис. 3, табл. 5), включая комбинированную иммунотерапию; выбор последующего лечения определяется вариантом I линии терапии, ее переносимостью, объективным состоянием пациента (не хуже ECOG 2 балла), выраженностью нарушений функции печени (не хуже СТР В, 8 баллов). Поэтому выбор II и последующих линий терапии, как правило, определяется ранее использованным вариантом лечения:

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

В табл. 4 представлены данные по эффективности и переносимости опций II–III линии лечения ГЦР их регистрационных клинических исследований.

Регорафениб — мультикиназный ингибитор, рекомендован больным в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1 балл) и при компенсированной функции печени (СТР А) при прогрессировании ГЦР на терапии сорафенибом (при условии переносимости сорафениба в дозе ≥ 400 мг/сут.).

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 (СТР А). Непереносимость сорафениба не является противопоказанием к назначению кабозантиниб.

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

Таблица 4. Сводные данные по эффективности исследований второй линии после предшествующей терапии сорафенибом.

Показатель	CELESTIAL ^[1]	RESORCE ^[2]	REACH-2 ^[3]	KEYNOTE-240 ^[4]	KEYNOTE-394 ^[5]	CheckMate 040 ^[6]
Дизайн исследования	Фаза III: кабазантиниб vs. плацебо	Фаза III: регорафениб vs. плацебо	Фаза III: рамуцирумаб vs. плацебо	Фаза III: пембролизумаб vs. плацебо	Фаза III: пембролизумаб vs. плацебо	Фаза II: ипиллиму-маб +ниволумаб
Популяция	Сорафениб в анамнезе, II или III линия терапии	Сорафениб в анамнезе, переносимость, II линия терапии	Сорафениб в анамнезе, II линия, АФП > 400 нг/мл	Сорафениб в анамнезе, II линия терапии	Сорафениб в анамнезе, II линия, только Азия	Прием сорафениба в анамнезе, допускается несколько линий терапии
Медиана общей продолжительности жизни	10,2 vs. 8,0 мес.	10,6 vs. 7,8 мес.	8,5 vs. 7,3 мес.	13,9 vs. 10,6 мес.	14,6 vs. 13,0 мес.	22,8 мес.
ОР при анализе ОВ	0,76 (от 0,63 до 0,92)	0,63 (от 0,50 до 0,79)	0,71 (от 0,53 до 0,95)	0,78 (от 0,61 до 0,998)	0,79 (от 0,63 до 0,99)	Н/П
ВБП	5,2 vs. 1,9 мес.	3,1 vs. 1,5 мес.	2,8 vs. 1,6 мес.	3,0 vs. 2,8 мес.	2,6 vs. 2,3 мес.	Информации нет
ЧОО	4% vs. 1%	10% vs. 4%	5% vs. 1%	18,3% vs. 4,4%	12,7% vs. 1,3%	32%
Частые НЯ*	Дiareя (54%), ↓ аппетита (48%), ЛПЗ (46%), утомляемость (45%), тошнота (31%), АГ (29%), рвота (26%)	ЛПЗ (53%), Диарея (41%), утомляемость (40%), АГ (31%), анорексия (31%), боль в животе (28%), ↑ АСТ (25%)	Утомляемость (24%), периферический отек (24%), ↓ аппетита (22%), печеночная недостаточность (21%), тошнота (19%), кровотечение (19%), протеинурия (18%), АГ (12%)	↑ АСТ 23%, ↑ билирубина (19%), утомляемость (19%), зуд (18%), ↑ АЛТ (18%), ↓ аппетита (17%), диарея (17%)	Иммуноопосредованные НЯ (18,1%), иммуно-опосредованные НЯ тяжелой степени 3-5 (3%)	Зуд (45%), сыпь (29%), Диарея (24%), ↑ АСТ (20%), гипотиреоз (20%), утомляемость (18%), ↑ АЛТ (16%), ↑ липазы (14%), надпочечниковая недостаточность (14%), сыпь (14%)

Сокращения: НЯ — нежелательное явление; АФП — альфа-фетопроtein; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ОР — отношение рисков; ОВ — общая выживаемость; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ЛПЗ — лабильно-подошвенная эритродизестезия; АГ — артериальная гипертензия.

* НЯ и частота их возникновения в исследованиях RESORCE, REACH2 указаны на основе НЯ, возникающих в ходе лечения; НЯ и частота их возникновения в исследованиях CHECKMATE 040 указаны на основе НЯ, связанных с проводимым лечением.

^[1] *Abou-Alfa GK, et al. N Engl J Med 2018; 379: 54–63.*

^[2] *Bruix J, et al. Lancet 2017; 389: 56–66.*

^[3] *Zhu AX, et al. Lancet Oncol 2019; 20: 282–296.*

^[4] *Finn RS, et al. J Clin Oncol 2020; 38: 193–202.*

^[5] *Qin S, et al. J of Clinical Oncology 2022; 40: 383–383.*

^[6] *Yau T, et al. JAMA Oncol 2020; 6: e204564.*

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 токсичности 3–4 степени — перерыв в приеме препарата на 1 неделю и активная симптоматическая терапия; при токсичности < 2 степени терапия возобновляется в редуцированной дозе и на фоне подобранной симптоматической терапии.

В качестве II–III линий лечения прогрессирующего ГЦР или при непереносимости терапии мультикиназными ингибиторами сорафенибом/ленватинибом/регорафенибом/кабозантинибом рекомендуется иммунотерапия МКА к PD-1/PD-L1 и CTLA4.

Иммунотерапия ниволумабом назначается в одном из дозовых режимов; пембролизумабом — по 200 мг в/в 1 раз в 3 недели до клинически значимого прогрессирования опухоли (табл. 5).

Комбинация ниволумаба (1 мг/кг) и ипилимумаба (3 мг/кг) (табл. 5) 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 II–III линий терапии. Применяются платиносодержащие режимы в сочетании с гемцитабином. Следует помнить о высокой вероятности серьезных осложнений ХТ у пациентов с сопутствующим циррозом печени; при признаках декомпенсации цирроза ХТ не показана.

Таблица 5 Рекомендуемые режимы лекарственного лечения ГЦР.

Первая линия терапии
<ul style="list-style-type: none"> • Атезолизумаб 1200 мг в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели длительно¹ • Трелелимуаб 300 мг однократно + дурвалумаб 1500 мг в/в 1 раз в 4 недели длительно • Дурвалумаб 1500 мг в/в 1 раз в 4 недели длительно • Ниволумаб 3 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели или 240 мг в/в 1 раз в 2 недели или 480 мг в/в 1 раз в 4 недели длительно^{1,2} при СТР В7–8 • Сорафениб 400 мг × 2 раз/сут внутрь длительно¹ • Ленватиниб 8 мг (при массе тела < 60 кг) 1 раз/сут. внутрь длительно¹ • Ленватиниб 12 мг (при массе тела ≥ 60 кг) 1 раз/сут. внутрь длительно¹

Вторая и последующие линии терапии

- Регорафениб 160 мг/сут внутрь в 1–21-й день каждые 4 недели
- Кабозантиниб 60 мг внутрь 1 раз/сут. длительно
- Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели длительно
- Сорафениб 400 мг × 2 раз/сут. внутрь длительно
- Ниволумаб 240 мг в/в 1 раз в 2 недели длительно (или 480 мг 1 раз в 4 недели)
- Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 недели длительно (или 400 мг 1 раз в 6 недель)
- Ниволумаб 1 мг/кг в/в + ипилимумаб 3 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели № 4, далее — ниволумаб 1 мг/кг в/в каждые 2 недели или 480 мг — каждые 4 недели

¹ Может применяться во II линии лечения;

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

3.1.5.4. Прогрессирование ГЦР после ортотопической трансплантации печени

Методом выбора при олигопрогрессировании ГЦР после ортотопической трансплантации печени 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 рекомендуется эскалация дозы до 600–800 мг/сут. Переносимость ленватиниба в этой группе больных изучена недостаточно; рекомендуется начинать терапию с дозы 8 мг/сут., при хорошей переносимости лечения в течение 10–14 дней доза может быть увеличена до 12 мг/сут. Регорафениб и кабозантиниб используются в качестве опций терапии II–III линий; дозовый режим подбирается с учетом переносимости предшествующего лечения. Иммунотерапия в лечении ГЦР, прогрессирующего после трансплантации печени, сопряжена с крайне высоким риском отторжения трансплантата и не используется.

3.2. Фиброламеллярная карцинома (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. Системное лечение метастатической ФЛК в отсутствие данных рандомизированных клинических исследований проводится с использованием сорафениба, регорафениба, ленватиниба, цитотоксической ХТ на основе платиновых режимов в сочетании с гемцитабином, доксорубицином, капецитабином. ФЛК, как правило, малочувствительна к терапии ингибиторами контрольных точек иммунного надзора (анти-PD-1/PD-L1), хотя описаны наблюдения эффективности моноиммунотерапии анти-PD-1/PD-L1 ингибитором и, чаще, комбинации ипилимумаба и ниволумаба.

4. ОПУХОЛИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ

4.1. Кодирование по МКБ-10

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

4.2. КЛАССИФИКАЦИЯ, СТАДИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗЫ

4.2.1. Стадирование

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

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

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

Регионарные лимфатические узлы (N)

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

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

Отдаленные метастазы (M)

M0 — нет признаков отдаленных метастазов;

M1 — имеются отдаленные метастазы.

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 T как множественные опухоли), а также поражение брюшины и далее в порядке убывания по частоте встречаемости кости, легкие и плевра.

Таблица 6. Группировка по стадиям рака внутривнутрипеченочных желчных протоков (AJCC1).

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

¹ AJCC — Американский объединенный комитет по раку (American Joint Committee on Cancer).

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

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

К регионарным относятся лимфатические узлы ворот печени, вдоль пузырного и общего желчного протоков, воротной вены, печеночной артерии, а также задние панкреатодуоденальные лимфоузлы.

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 (Т)

ТХ — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

Т0 — первичная опухоль не определяется;

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

Т1 — опухоль проникает в стенку протока глубиной менее 5 мм;

Т2 — опухоль проникает в стенку протока глубиной 5–12 мм;

Т3 — опухоль проникает в стенку протока глубиной более 12 мм;

Т4 — инвазия опухоли в чревный ствол, верхнюю брыжеечную и/или общую печеночную артерию.

Регионарные лимфатические узлы (N)

NX — недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 — 1–3 положительных лимфатических узла;

N2 — ≥ 4 положительных лимфатических узла.

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

Отдаленные метастазы (M)

M0 — нет отдаленных метастазов;

M1 — есть отдаленные метастазы.

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 IIА	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадия IIВ	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
Стадия IIIА	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0

Стадия	T	N	M
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);

T2b — 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)

NX — недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 — поражение 1–3 регионарных лимфатических узлов;

N2 — поражение ≥ 4 лимфатических узлов.

Лимфатические узлы вдоль гепатодуоденальной связки, а также околодвенадцатиперстные и перипанкреатические лимфатические узлы.

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	T2b	N0	M0
Стадия IIIA	T3	N0	M0
Стадия IIIB	T1–3	N1	M0
Стадия IVA	T4	N0–1	M0
Стадия IVB	Любая T	N2	M0
	Любая T	Любой N	M1

4.2.2. Анатомическая классификация, особенности распространения и прогнозы

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

Внутрипеченочные опухоли составляют около 10% случаев рака желчных протоков, на опухоль Клацкина приходится 50% случаев, на опухоли дистальной локализации — 40%. Пятилетняя выживаемость после радикального лечения внутривнутрипеченочных опухолей составляет от 11 до 40%; при R0 резекции без пораженных регионарных лимфоузлов — 44–63%. Для 920 пациентов после радикального лечения внутривнутрипеченочной холангиокарциномы прогрессирование отмечено у 66% больных: у четверти развился рецидив в области ложа удаленной опухоли, в 29% случаев — опухолевые узлы другой интрапеченочной локализации, только экстрапеченочно — лишь в 15% случаев, а интра- и внепеченочное поражение развилось у 32% больных.

Опухоли ворот печени (опухоль Клацкина) характеризуются склонностью к внутривнутрипеченочному внутривнутрипротоковому поражению, а также распространению по периневральным и перидуктальным лимфатическим каналам. Положительные долгосрочные результаты операции достигаются лишь у трети пациентов. После радикальной резекции чаще всего возникает локальный рецидив.

Дистальные холангиокарциномы часто распространяются на соседние структуры, отдаленные метастазы — чаще в печени, легких и брюшине. Пятилетняя выживаемость после хирургического лечения колеблется от 20 до 50%, при выполнении R0 резекции и негативных лимфатических узлах выживаемость — 54–62%. Для N+ пациентов она не превышает 20%.

4.3. Диагностика

4.3.1. Основные принципы диагностики

Основой диагноза билиарного рака является морфологическое исследование (предпочтительнее гистологическое исследование, однако, в отдельных случаях при невозможности инцизионной биопсии, достаточно цитологической верификации). 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 обоснованном 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 МГХПГ;
- 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; тех случаях, когда опухолевое поражение недостаточно эндоскопически, рекомендуется выполнение чрескожно-чреспеченочного дренирования и биопсии;
- ПЭТ-КТ — по показаниям; позволяет идентифицировать относительно небольшие (до 1 см) узловые формы холангиокарцином. ПЭТ-КТ обладает низкой чувствительностью для диагностики склерозирующих/инфильтративных форм опухолей желчных протоков. ПЭТ-КТ, не улучшая стадирование по распространенности первичной опухоли (T), примерно у четверти пациентов выявляет отдаленные метастазы; не является адекватной заменой диагностической лапароскопии.

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

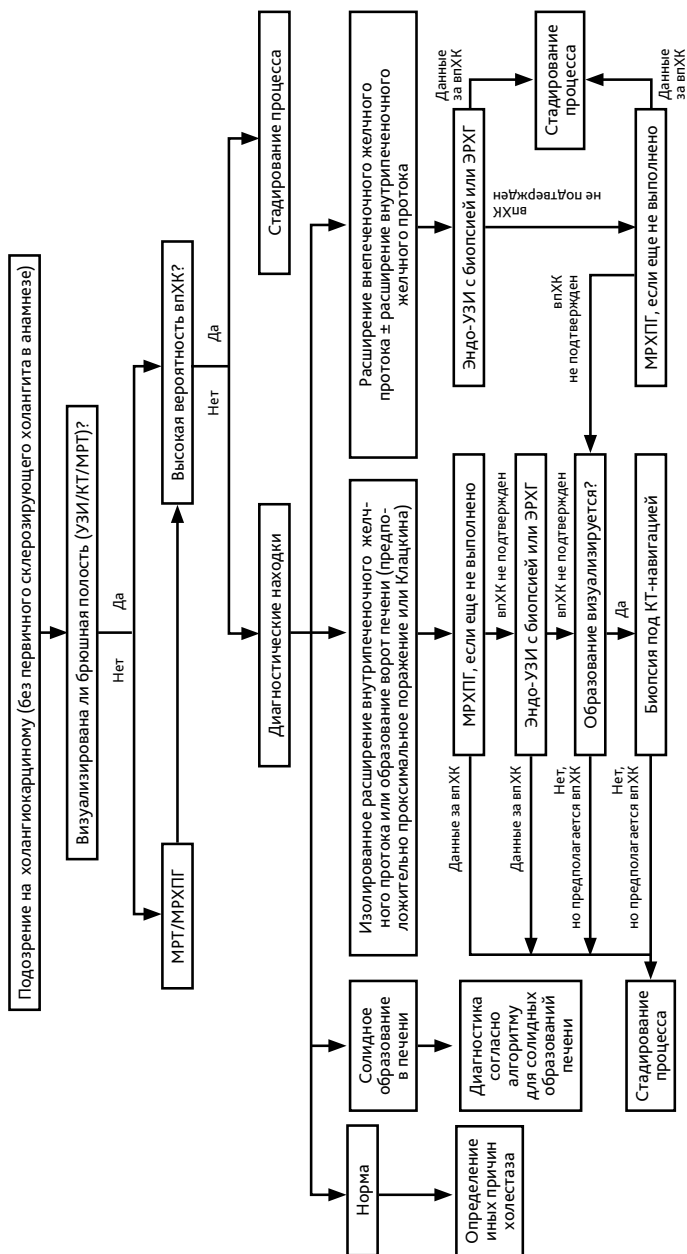
Диагностический поиск при подозрении на рак желчных путей следует начинать при билиарной обструкции в отсутствие ее альтернативного объяснения, например, холедохолитиаза или патологического образования головки поджелудочной железы. При выявлении бессимптомных узловых образований в печени в первую очередь следует исключить метастазы опухолей других органов, а также доброкачественные и паразитарные образования печени. Внутрипеченочную холангиокарциному следует исключать у пациентов с изолированными образованиями печени, выявленными при инструментальных методах, и нормальном уровне АФП, РЭА и СА19-9 (рис. 4).

Поскольку к факторам риска развития внутрипеченочной холангиокарциномы, помимо вирусных гепатитов В и С и первичного склерозирующего холангита, относится цирроз печени, образования, выявленные на фоне цирроза печени, следует дифференцировать между холангиокарциномой и ГЦР.

4.3.3. Особенности диагностики рака желчного пузыря

Пациенты с ранним раком желчного пузыря в большинстве случаев имеют неспецифические симптомы, схожие с холециститом. Почти в половине случаев диагноз устанавливается случайно в ходе или 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 дифференцированные 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).



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

Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм диагностики рака желчных протоков

4.3.4. Особенности диагностики гепатохолангиокарциномы

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

Диагноз основан на гистологическом исследовании биоптата, ИГХ исследование не обязательно, но может быть полезным для более детальной характеристики ПРП (HerPar1, АФП и glypican 3); маркеры холангиоцитов (СК 19, 7) и «стволовые» маркеры (ErCAM, СК19, CD133). Чувствительность биопсии при кГХК на дооперационном этапе составляет 48% при 100% специфичности.

Стандартом диагностики смешанной опухоли печени является гистологическое исследование. Натолкнуть на мысль о наличии смешанной опухоли может несоответствие между рентгенологической картиной и профилем экспрессии опухолевых маркеров. Например, рентгенологические признаки ГЦР при повышении уровня СА19-9 или, наоборот, гиповаскулярные на изображении внутripеченочные узлы, которые могут быть расценены как внутripеченочная холангиокарцинома при высоком уровне АФП. Сывороточные биомаркеры сами по себе не могут рассматриваться как подтверждение диагноза кГХК: повышение уровня СА19-9 и АФП в плазме крови отмечается только в 45% случаев при ограниченной специфичности.

4.4. Лечение

4.4.1. Резектабельный рак билиарного тракта

4.4.1.1. Хирургическое лечение

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

Трансплантация печени может обсуждаться для тщательно отобранных пациентов с ранней стадией рака 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 неoadъювантная ХТ, в ходе которой не произошло прогрессирования или перехода опухоли в резектабельное состояние.

При раке желчного пузыря резектабельны от 10 до 30% опухолей. При случайном выявлении рака желчного пузыря во время холецистэктомии или при T1b стадии или большем поражении по результатам гистологического исследования рекомендуется выполнение повторной операции. Частота R0 резекций во время повторной операции варьируется вследствие дополнительных находок в ходе релапаротомии.

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

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

4.4.1.2. Адьювантная терапия

Всем пациентам при отсутствии противопоказаний к ХТ рекомендовано назначение в адьювантном режиме капецитабина в течение 6 мес., применение которого улучшает показатели выживаемости для всех групп больных (табл. 10). 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. Существующая системная ХТ билиарного рака редко приводит к выраженному уменьшению размеров первичной опухоли, в связи с чем вероятность перевода нерезектабельного процесса в резектабельный низка. Наибольшей эффективностью, помимо молекулярно-направленной терапии при выявлении соответствующих альтераций, обладает комбинация гемцитабин + цисплатин + дурвалумаб.

В лечении местнораспространенной внутripеченочной холангиокарциномы при исходной нерезектабельности после завершения минимально 4 мес. системной ХТ (гемцитабин + цисплатин/оксалиплатин ± дурвалумаб, молекулярно-направленная терапия) (табл. 10) при отсутствии системного прогрессирования может проводиться ЛТ (конформная или стереотаксическая) одновременно с фторпиримидинами.

Паллиативный эффект также может достигаться при трансартериальной химио-/радиоэмболизации ограниченной опухоли, радиочастотной или микроволновой абляции, однако, преимущества данных методик перед ХЛТ не доказаны.

При внепеченочном билиарном раке возможно проведение системной ХТ (гемцитабин + цисплатин/оксалиплатин ± иммунотерапия, молекулярно-направленная терапия)

(табл. 10) с последующей стереотаксической прецизионной конформной ЛТ с фторпиридинами. 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 своевременное дренирование, коррекцию положений дренажей, их регулярную замену, рестентирование.

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

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

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

4.4.3.2. Системная лекарственная терапия первой линии

Основой первой линии лекарственного лечения нерезектабельного, рецидивирующего или метастатического рака желчевыводящих путей является комбинация гемцитабина с цисплатином, а также их сочетание с дурвалумабом. Статистически значимое увеличение эффективности при комбинации иммунотерапии и ХТ зарегистрировано в рандомизированном исследовании III фазы TOPAZ-1, в котором добавление дурвалумаба к комбинации гемцитабина с цисплатином позволило повысить медиану общей продолжительности жизни с 11,5 до 12,8 мес. (ОР 0,80; 95% ДИ 0,66–0,97, $p = 0,021$), медиану ВБП — с 5,7 до 7,2 мес. (ОР 0,75; 95% ДИ 0,63–0,89, $p = 0,001$) и частоту объективного ответа (26,7% против 18,7%; ОШ 1,60; 95% ДИ 1,11–2,31; $p = 0,011$) без клинически значимой токсичности и ухудшения качества жизни.

Целесообразность сочетания ХТ и иммунотерапии подтверждена в рандомизированном исследовании III фазы KEYNOTE-966: при добавлении пембролизумаба к ХТ гемцитабин + цисплатин медиана общей продолжительности жизни улучшена с 10,9 до 12,7 мес. (ОР 0,83; 95% ДИ 0,72–0,95, $p = 0,0034$), без достоверного влияния на медиану ВБП и частоту объективного ответа. Режим химиоиммунотерапии не ухудшал профиль безопасности терапии и качества жизни пациентов.

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

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

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

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

В настоящее время в I линии лечения билиарного рака молекулярно-направленная терапия рутинно не проводится, однако, может рассматриваться у пациентов с низкими функциональными резервами и противопоказаниями к ХТ при выявленной альтерации для соответствующего препарата с высоким уровнем объективного ответа (например, анти-BRAF, анти-HER2, анти-FGFR).

4.4.3.3. Лекарственная терапия второй и последующих линий лечения

Оптимальная схема II линии терапии не определена. 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 ХИМИОТЕРАПИЯ

Считается, что максимальное преимущество от II линии ХТ получают пациенты с хорошим функциональным статусом (ECOG 0–1 балл), чувствительностью опухоли к I линии ХТ, с периодом без прогрессирования более 6 мес. и относительно низким уровнем СА19-9 (< 400 ед/мл).

Пациентам с прогрессированием на фоне терапии гемцитабином и цисплатином в качестве II линии рекомендовано назначение оксалиплатина с 5-фторурацилом и фолином кальция (табл. 10). Могут применяться также фторпиримидины в монорежиме, комбинация оксалиплатина с капецитабином или иринотекана с 5-фторурацилом. При длительном периоде без прогрессирования (более 6 мес.) после эффективной I линии лечения возможно повторное использование гемцитабина с препаратом платины.

Таблица 10 Рекомендуемые режимы лекарственной терапии биллиарного рака.

Название режима	Схема лечения
GemCis + дурвалумаб ¹	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 25 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + дурвалумаб 1500 мг в/в в 1-й день каждые 3 недели до 8 циклов терапии, далее — дурвалумаб 1500 мг в/в каждые 4 недели до прогрессирования или неприемлемой токсичности
GemCis + пембролизумаб ¹	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни без ограничения продолжительности применения + цисплатин 25 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, максимум 8 циклов + пембролизумаб 200 мг в/в в 1-й день каждые 3 недели, максимум 35 циклов
5-фторурацил + кальция фолилат	Кальция фолилат 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м ² и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м ² (1200 мг/м ² в сутки) в/в каждые 2 недели
Капецитабин	Капецитабин по 1250 мг/м ² × два раза в день внутрь в 1–14-й дни каждые 3 недели
GemCis	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 25 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели
Гемцитабин	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 недели
GemOx	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 недели
GemCap	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + капецитабин по 625 мг/м ² × внутрь два раза в день в 1–14-й дни каждые 3 недели
CapOx	Капецитабин по 1000 мг/м ² × 2 раза в день внутрь в 1–14-й дни + оксалиплатин 130 мг/м ² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день каждые недели
FOLFOX	Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день + кальция фолилат 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов параллельно с оксалиплатином с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м ² и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м ² (1200 мг/м ² в сутки) в/в каждые 2 недели
FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м ² в/в 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолилат 400 мг/м ² в/в в течение 2 ч параллельно с иринотеканом с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м ² и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м ² (1200 мг/м ² в сутки) в/в каждые 2 недели
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
BRAF + MEK-ингибитор ¹ (только при мутации BRAF 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 ¹ (только при гиперэкспрессии или амплификации HER2)	Трастузумаб 8 мг/кг в/в (нагрузочная доза) в 1-й день 1-го цикла, затем — 6 мг/кг в/в каждые 3 недели, 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
NTRK-ингибиторы ¹ (только при NTRK- транслокациях)	Ларотректиниб ¹ 100 мг внутрь × 2 раза в сутки ежедневно Энтректиниб ¹ 600 мг внутрь ежедневно

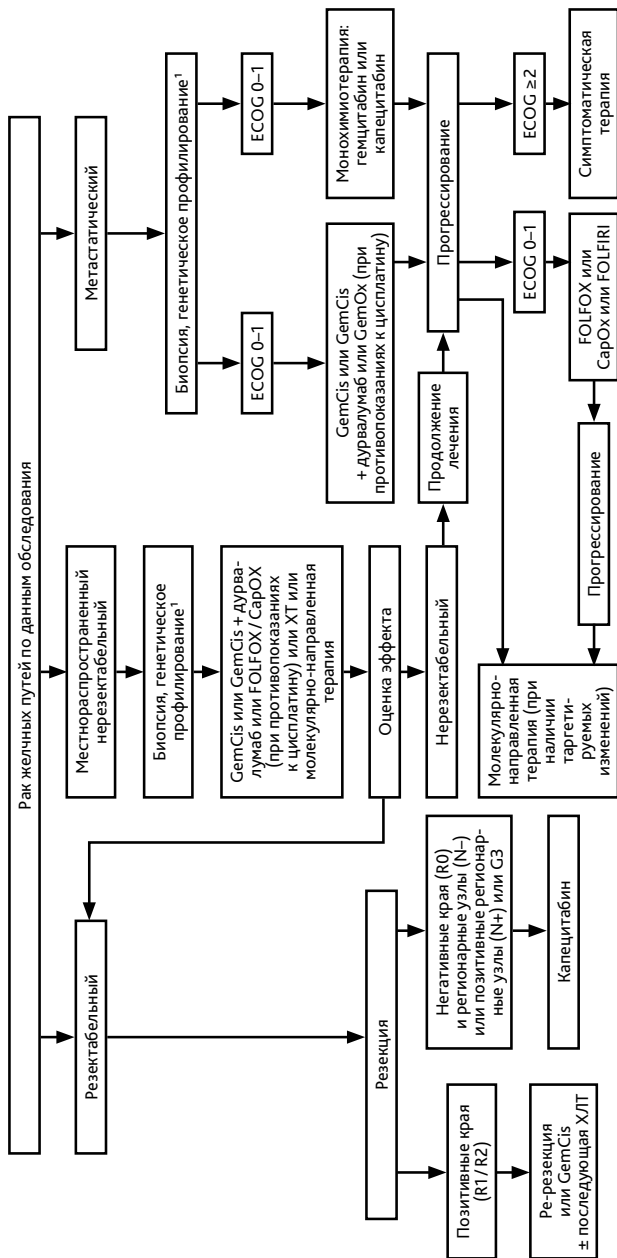
¹ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

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. 10; раздел 4.4.3). Эффективность молекулярно-направленной терапии в I линии не изучена, ее можно рекомендовать к применению в качестве II и последующих линий терапии. Применение в I линии оправдано только у пациентов с низким функциональным статусом и противопоказаниями к ХТ при выявленной альтерации для соответствующего препарата с высоким уровнем объективного ответа (например, анти-BRAF, анти-HER2, анти-FGFR, анти-RET).

При выявлении в опухоли мутации гена BRAF V600E можно рекомендовать комбинации ингибиторов киназ BRAF и MEK. В лечении билиарного рака с амплификацией/гиперэкспрессией HER2 могут использоваться анти-HER2 препараты. Недавно зарегистрированные в РФ ларотректиниб и энтректиниб обладают высокой эффективностью при опухолях, несущих транслокации NTRK (табл. 10). В рекомендации международных профессиональных сообществ уже внесены для транслокаций/слияний FGFR сразу несколько препаратов — пемигатиниб, инфигратиниб и футибатиниб, а также ивосидениб при мутации IDH1 и селперкатиниб при транслокациях RET. При высокой мутационной нагрузке в опухоли (TMV > 16 мут/МБ) в ряде случаев эффективна иммунотерапия, при возможности, следует отдавать предпочтение комбинации ипелиумаба и ниволумаба.

Рекомендуемый алгоритм лечения билиарного рака в зависимости от степени распространенности представлен на рис. 5.



Сокращения: ХЛТ — химиолучевая терапия; ECOG — Восточная Кооперативная Онкологическая Группа [The Eastern Cooperative Oncology Group].

¹ Включает в себя определение PD-L1, HER2, MSI, FGFR2, BRAF, NTRK, TMB или мультимерная панель. При выявлении изменений рекомендовано проведение онкологического консилиума для определения показаний к соответствующей молекулярно-направленной терапии.

Рисунок 5. Рекомендуемый алгоритм лечения рака желчных путей.

5. СОСУДИСТЫЕ И ПЕРИВАСКУЛЯРНЫЕ ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

C22.3 Ангиосаркома печени

C22.4 Другие саркомы печени

Патоморфологические характеристики сосудистых и периваскулярных опухолей печени согласно классификации ВОЗ (2019 г.) (в предыдущей классификации 2010 г. данный тип опухолей относился к мезенхимальным):

9120/0 Гемангиома NOS

Самая часто встречаемая доброкачественная опухоль печени, которая в большинстве случаев встречается у женщин, что обусловлено влиянием женского полового гормона эстрогена на ее рост и развитие. 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

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома (ЭГ) — злокачественная эндотелиальная опухоль, состоящая из эпителиоидных клеток в гиалиновой и фиброзной строме с миксоматозом. ЭГ 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 ЭГ 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 внутриплазматическими 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 переменчивый, гистологические черты опухоли не влияют на прогноз заболевания.

Дифференциальный диагноз: инфантильная гемангиома (ИГ) (ранее называлась инфантильная гемангиоэндотелиома) в 90% случаев возникает в раннем возрасте, до 6 мес., редко выявляется у подростков или молодых людей. ИГ — 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 сравнительно часто выявляются митотические фигуры (более 10 в 10 поле/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 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 и отчетливым ядрышком. ИГХ панель включает основные эндотелиальные маркеры, а также claudin5, ulex europaeus lectin, реакция с цитокератинами негативная.

ЭГ печени относится к высококодифференцированным ангиосаркомам, в общей популяции встречается крайне редко (1 на 1000000 человек), чаще — у 30–40-летних пациентов. Течение заболевания определяется злокачественным потенциалом опухоли; чаще в печени встречаются случаи местнодеструктивного и/или инфильтративного роста с вовлечением/сдавлением окружающих структур, реже — с внепеченочными метастазами. При КТ (МРТ) опухоль чаще всего представляется в виде множественных отдельно расположенных узлов преимущественно под капсулой печени, неправильной треугольной формы или очагов округлой формы с симптомом «мишени».

Резекция печени — основной вариант радикального лечения ЭГ печени. Вероятность рецидива заболевания составляет около 30–40%. Однако у большинства пациентов радикальная резекция невозможна в связи с мультифокальным поражением. Следует отметить, что при нерезектабельной опухоли отмечены хорошие результаты трансплантации печени. Внепеченочные очаги и случаи разрыва капсулы опухоли являются главными противопоказаниями к трансплантации.

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

При явном прогрессировании заболевания или симптомном его течении показано начало лекарственной терапии. Наиболее целесообразно применение ингибиторов тирозинкиназ с антиангиогенным действием, например, пазопаниба, показывающих большую эффективность в сравнении с цитотоксической терапией (частота объективных

эффектов на антиангиогенных препаратах достигает 29%). Потенциальную эффективность на уровне отдельных клинических случаев показали паклитаксел, гемцитабин, комбинация карбоплатина и эпопозиды, комбинация карбоплатина, пеметрекседа и бевацизумаба. В отсутствие лечебных опций с доказанной эффективностью при индолентном течении ЭГ печени возможно динамическое наблюдение либо назначение пропранолола — неселективного β -блокатора в дозе 40–60 мг 2–3 раза/сут. Препарат может ингибировать неоангиогенез, вызывает апоптоз клеток эндотелия капилляров и зарегистрирован ЕМЕА в 2014 г. для лечения ИГ; 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

5.1. Противовирусная терапия

Независимо от выраженности цитолитического синдрома для улучшения выживаемости пациентам с ГЦР настоятельно рекомендуется противовирусная терапия сопутствующего хронического гепатита В (ДНК HBV > 2 × 10² МЕ/мл) аналогами нуклеотидов (энтекавир или тенофовир) и хронического гепатита С ингибиторами протеазы и полимеразы вируса (глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир) одновременно с лекарственным или интервенционно-радиологическим лечением. При (ре-) активизации хронического вирусного гепатита С (цитолитический синдром с кратным увеличением уровней АСТ/АЛТ и повышением уровня билирубина) после радикального лечения, после ТАХЭ или на фоне системной терапии возможно одновременное проведение курса лечения прямыми противовирусными агентами у больных с компенсированной функцией печени. Клинически значимых межлекарственных взаимодействий между прямыми противовирусными препаратами и средствами для ХТ ГЦР не описано. Неспецифическая терапия для профилактики лекарственного поражения печени — препараты урсодезоксихолевой кислоты (10–15 мг/кг/сут.), S-адметионина (800 мг/сут). Назначение препаратов эссенциальных фосфолипидов не эффективно.

5.2. 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 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. Рекомендуется регулярное, не реже 1 раза в месяц, тщательное мониторирование функции печени, проведение активной профилактики и своевременное лечение осложнений цирроза печени. При декомпенсированном циррозе — класс СТР В-С (> 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 (СТР \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 (СТР \geq 9 баллов, развитие осложнений цирроза — нарастание энцефалопатии, асцит-перитонита, гипокоагуляции, гепаторенального синдрома, при признаках желудочно-кишечного кровотечения) противоопухолевое лечение завершается до клинически значимого улучшения состояния больного со срочной консультацией гастроэнтеролога.

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

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

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

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

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

5.3. 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 желчного протока 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 внутривнутрипеченочных 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 противоопухолевого 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.

6. 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/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.