

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Рак желчевыводящей системы (РЖС) – группа опухолей, развивающихся из эпителия внутри- и внепеченочных желчных протоков и желчного пузыря. Их можно разделить на рак желчного пузыря (РЖП) и холангиоцеллюлярный рак (ХЦР). ХЦР (или холангиокарцинома), в свою очередь, включает рак внутривнутрипеченочных желчных протоков, и внепеченочных желчных протоков, куда относят так называемые опухоли Клацкина (встречающиеся в месте соединения левого и правого желчных протоков).

Более 90% случаев билиарного рака – высокодифференцированная аденокарцинома, как правило, муцинозная; плоскоклеточный и мелкоклеточный рак встречаются редко.

РЖС – редкое заболевание для России, стран Западной Европы и Северной Америки (1-5 случаев на 100000 жителей). Но в странах Ближнего и Среднего Востока, Северной Африки заболеваемость РЖС гораздо выше (до 96/100000 населения). Прогноз жизни больных распространенным (метастатический или неоперабельный процесс) РЖС крайне неблагоприятный, медиана продолжительности жизни с момента установления диагноза, как правило, не превышает 1 года.

Рак желчного пузыря развивается у женщин в 4 раза чаще, опухоль развивается в отсутствие желчнокаменной болезни. Желчнокаменную болезнь и хронический холецистит обнаруживают у 75 и 50% больных раком желчного пузыря.

Холангиоцеллюлярный рак чаще всего (5-15%) ассоциируется с первичным склерозирующим холангитом. Опухолевая трансформация холангиоцитов может развиваться на фоне цирроза, гепато/холедохолитиаза, хронического холецистита, неалкогольного стеатогепатита и вирусного гепатита С.

К факторам риска развития рака внепеченочных протоков относят неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, холедохолитиаз, муковисцидоз, врожденные аномалии желчных протоков.

Для стран Востока наиболее значимым фактором риска РЖС являются паразитарные инфекции, поражающие желчные протоки.

**ДИАГНОСТИКА.** Если при РЖП и ХЦР жалобы, в основном, неспецифические, а желтуха, боли, лихорадка более характерны для распространенного процесса, то при поражении внепеченочных протоков эти симптомы возникают раньше. В уточняющей диагностике используются УзВТ, контрастные КТ и МРТ.

ХЦР следует дифференцировать от неопухоловой патологии печени (в т.ч. паразитарных заболеваний), доброкачественных образований (~20%), метастазов других злокачественных опухолей и гепатоцеллюлярного рака. Если у пациента без признаков (или анамнестических данных) опухоли внепеченочной локализации и/или цирроза печени при компьютерной томографии выявлено объемное образование с контрастированием в венозную фазу, можно заподозрить внутripеченочный ХЦР. Холангиокарциному необходимо дифференцировать с печеночными метастазами без первично выявленного очага.

Опухолевый маркер СА 19-9 – полезное дополнение для уточняющей диагностики ХЦР. Решающее значение имеет морфологическая диагностика: гистологическое исследование биоптата опухолевой ткани. Внутripеченочный ХЦР, развивающийся из протоков, может иметь смешанную гистологическую картину – сочетание ГЦР и ХЦР. Дополнительное иммуногистохимическое исследование биоптата (уже после исключения другой этиологии опухоли) с окраской на цитokerатины 7 и 20, как правило, позволяет дифференцировать холангиокарциному от других видов аденокарциномы.

**ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РЖС.** Операция – единственный способ существенно продлить жизнь больного. РЖП и другие варианты билиарного рака характеризуются высокой частотой местного рецидивирования, 5-летняя выживаемость не превышает 20-40%. На сегодня не существует убедительных данных позитивного влияния адьювантного лечения на длительность безрецидивного периода и общую выживаемость. Остаточная опухоль – показание к повторной резекции, паллиативной химиотерапии, лучевой терапии или химиолучевому лечению.

**ЛЕЧЕНИЕ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА.** Противоопухоловая химиотерапия РЖС увеличивает продолжительность жизни больных нерезектабельным и метастатическим РЖС. Метаанализ 104 клинических исследований (2810 случаев химиотерапии РЖС) показал, что комбинация гемцитабин + производные платины эффективнее других режимов в отношении непосредственной противоопухоловой активности, контроля роста опухоли и общей выживаемости. Режим гемцитабин + cisплатин эффективнее монотерапии гемцитабином: продолжительность жизни в группе комбинированной химиотерапии существенно выше. Для пациентов пожилого возраста, отягощенных сопутствующей патологией, оправдана монотерапия гемцитабином. При ослабленном состоянии больного вследствие быстро прогрессирующего опухолевого процесса химиотерапия противопоказана. Гипербилирубинемия >2 лимитов верхней границы нормы, повышение уровня трансаминаз более чем в 5-8 раз, признаки нарушения белково-синтетической функции печени, признаки острого холангита в моменте являются относительным противопоказанием к цитостатической терапии. При дальнейшей отрицательной динамике показателей, отражающих степень повреждения

печеночной паренхимы, на фоне адекватного симптоматического лечения (включая дренирование желчных протоков) и ухудшении самочувствия пациента возрастает вероятность развития печеночной недостаточности. В этой ситуации химиотерапия не проводится. В случаях заболевания на фоне цирроза проведение химиотерапии сопряжено с частыми и выраженными осложнениями.

**Таблица 1. Режимы лекарственного лечения билиарного рака.**

	<b>Препарат/Режим</b>
Монохимиотерапия	гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й и 15-й день каждые 28 дней
	капецитабин 2000 мг/м <sup>2</sup> x 2 р/день внутрь в 1-й–14-й день каждые 3 недели
Полихимиотерапия	<p>гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup>, 1-й и 8-й день  цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup>, 1-й и 8-й день, интервал 3 недели  гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup>, 1-й и 15-й день  оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й и 15-й день, интервал 2 недели  FOLFOX4, интервал 2 недели:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно в 1-й и 2-й день;</li> <li>• 5-фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия 22 часа в 1-й и 2-й день;</li> <li>• лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup> в/в 2 часа в 1-й и 2-й день;</li> <li>• оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день</li> </ul> <p>капецитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> x 2 р/день внутрь, 1-й–14-й день  оксалиплатин 120 мг/м<sup>2</sup>, 1-й день, интервал 3 недели</p>

**Декомпрессия желчных протоков.** При развитии механической желтухи декомпрессия желчных протоков может продлить жизнь больному, создать условия для проведения химиотерапии. Билиодигестивные анастомозы применяются в основном при невозможности удалить первичную опухоль желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков. Хирургическое, эндоскопическое и чрескожное (в т.ч. чреспеченочное) дренирование – возможные варианты декомпрессии желчных протоков. Чрескожное чреспеченочное дренирование возможно при значительном расширении внутripеченочных желчных протоков.

Адекватный отток желчи имеет принципиальное значение для возможности проведения химиотерапии. До 40% больных нуждаются в восстановлении желчеоттока. Нельзя проводить химиотерапию в условиях нарушенной дренажной функции желчевыводящей системы, осложнившейся механической желтухой.

У четверти больных РЖС химиотерапия осложняется холангитом, чаще при реконструкции желчеоттока. Блокада желчеоттока в зоне ворот печени, нарушение запирающей функции сфинктера Одди и внутренний дренаж в билиарной системе – независимые факторы риска развития холангита.



Основная причина обострения холангита – повышение давления в билиарной системе при ухудшении желчеоттока (рост опухоли, «забитый» дренаж, миграция дренажа/стента). В условиях нарушенной целостности билиарной системы воспалительный процесс становится хроническим и обостряется при каждом эпизоде нарушения желчеоттока на фоне нейтропении, иммуносупрессии. Для лечения обострений холангита очень важна адекватная и своевременная антибактериальная терапия (ципрофлоксацин, левофлоксацин и др.), но без адекватного желчеоттока она малоэффективна.

Симптоматическая терапия может включать препараты урсодезоксихолевой кислоты, адеметионин, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты и в ряде случаев улучшает переносимость химиотерапии и качество жизни больных.