

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БИЛИАРНОГО РАКА

Коллектив авторов: Бредер В. В., Базин И. С., Борисов В. И., Бяхов М. Ю., Косырев В. Ю.

DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-300-303

Ключевые слова: билиарный рак, рак желчного пузыря и желчевыводящих путей, рак желчевыводящей системы, холангиоцеллюлярный рак, ХЦР, холангиокарцинома, опухоль Клацкина, болезнь Крона, CA-19.9.

Опухоли билиарного тракта – группа опухолей, развивающихся из эпителия желчного пузыря и желчных протоков. Среди пациентов с билиарным раком треть случаев составляют опухоли желчных протоков, две трети – рак желчного пузыря. Холангиокарциномы разделяют на внутри- и внепеченочные. Рак внепеченочных желчных протоков встречается значительно чаще, на долю рака в зоне ворот печени (опухоль Клацкина) приходится 50%, рака дистальной локализации – 42%, внутривнутрипеченочного – 8%.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Рак желчного пузыря – наиболее распространенный и агрессивный тип билиарного рака. Факторы риска – хроническое воспаление, в том числе вследствие желчнокаменной болезни, полипы желчного пузыря более 1 см в диаметре, кальцинация органа.

Холангиокарциномы – злокачественные новообразования, происходящие из эпителия желчных протоков. Общие факторы риска не выделены, к развитию рака может предрасполагать хроническое воспаление: склерозирующий аутоиммунный холангит, хронический холангит инфекционной природы, болезнь Кароли, хроническая гельминтная инвазия (описторхоз, клонорхоз), хронические вирусные гепатиты. К факторам риска развития рака внепеченочных протоков относят неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, муковисцидоз, врожденные аномалии желчных протоков.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Рак желчного пузыря: чаще всего (80%) встречаются аденокарциномы (в том числе папиллярная и муцинозная – в 6 и 5% случаев, соответственно), возможны и другие варианты: плоскоклеточный, анапластический, мелкоклеточный рак.

Холангиокарциномы: более 90% холангиоцеллюлярного рака (ХЦР) составляют аденокарциномы, часто (> 80%) муцинозные. Отличительные иммуногистохимические признаки внутривнутрипеченочного ХЦР – окрашивание на CK7+, CK20 и CDX2.

Иногда (до 10%) в опухолях билиарного тракта обнаруживаются эффективно таргетируемые активирующие онкогенные нарушения – мутация B-RAF, транслокации ROS1, ALK.

Прогноз жизни больных неоперабельным местнораспространенным и метастатическим билиарным раком крайне неблагоприятный – медиана продолжительности жизни с момента установления диагноза, как правило, не превышает 1 года.

ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ

В медицинской практике широко используют 7-ю редакцию классификации по системе TNM Международного противоракового союза (uicc.org/resources/tnm).

Обследование: оценка функциональных резервов печени, анализ на онкомаркеры (раковый эмбриональный антиген, углеводный антиген – CA19-9). Компьютерная (КТ) или магниторезонансная томография (МРТ) органов брюшной полости.

У пациентов с механической желтухой выполняют эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (чрескожную чреспеченочную холангиографию) либо магниторезонансную холангиографию.

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Операция остается единственным методом, способным излечить пациента с раком билиарного тракта. Резекция в объеме R1-R2 – показание к повторной резекции, паллиативной химиотерапии, лучевой терапии или химиолучевому лечению.

При раке желчного пузыря резектабельны от 10 до 30% опухолей. При случайном выявлении рака желчного пузыря во время холецистэктомии или при патоморфологическом исследовании для пациентов с T1b-стадией или большим поражением рекомендуют повторную расширенную холецистэктомию.

При внутривнутрипеченочной холангиокарциноме R0-резекция ассоциируется с лучшей выживаемостью. Послеоперационная пятилетняя выживаемость варьирует от 20 до 43%.

При внепеченочной холангиокарциноме тип операции зависит от локализации опухолевого поражения: при проксимальной локализации операцию дополняют

резекцией печени, локализация опухоли в средней трети и дистальных отделах предполагает гастропанкреатодуоденальную резекцию, лимфаденэктомию. Пятилетняя выживаемость при оперативном лечении – 20–40%.

Роль адьювантной терапии при билиарном раке не определена. После резекции ХЦП R1/R2 вариант лечения выбирают индивидуально: химиолучевая терапия или химиотерапия (гемцитабин + оксалиплатин; гемцитабин + капецитабин и др.).

ЛЕЧЕНИЕ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Химиотерапия может увеличивать продолжительность жизни больных нерезектабельным и метастатическим билиарным раком. Необходима морфологическая верификация опухолевого процесса. Пациентам с неоперабельным или метастатическим раком, осложненным желтухой, до химиотерапии необходимо обеспечить отток желчи, что улучшает качество жизни больного и создает условия для проведения химиотерапии. Более чем в 25% случаев химиотерапия осложняется холангитом, чаще после реконструкции желчевыводящих путей. Лечение обострений холангита: своевременная антибактериальная терапия при адекватном оттоке желчи.

Комбинация гемцитабина с производными платины дает наибольшие преимущества по сравнению с другими режимами, как в эффективности, так и в выживаемости.

Первая линия химиотерапии (табл. 1); количество курсов – 4–6 либо до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Гемцитабин + цисплатин эффективнее монотерапии гемцитабином. При ослабленном состоянии больного (ECOG 2) польза химиотерапии сомнительна. Гипербилирубинемия > 2–3 ВГН, повышение уровня трансаминаз более чем в 5–8 раз, признаки стойкого нарушения белково-синтетической функции печени (альбумин плазмы < 30 г/л), острый холангит – относительные противопоказания к химиотерапии. В случаях заболевания на фоне цирроза проведение химиотерапии сопряжено с частыми и выраженными осложнениями.

При ECOG 0–1 и прогрессировании на фоне или после первой линии химиотерапии возможна **вторая линия химиотерапии** с переходом на другие режимы. При значительном времени до прогрессирования после первой линии возможна реиндукция режима.

Таблица 1. Режимы лекарственного лечения билиарного рака.

Монохимиотерапия	Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1-й, 8-й и 15-й дни, каждые 28 дней. Капецитабин 2500 мг/м ² 2 р/день внутрь в 1-й–14-й дни, каждые 3 недели.
Полихимиотерапия	Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1-й и 8-й дни. Цисплатин 25–30 мг/м ² в 1-й и 8-й дни, интервал – 3 недели. GEMOX: гемцитабин 1000 мг/м ² в 1-й и 8-й дни; оксалиплатин 100 мг/м ² в/в во 2-й день, интервал – 3 недели. FOLFOX4: 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно в 1-й и 2-й дни; 5-фторурацил 600 мг/м ² в/в инфузия, 22 часа, в 1-й и 2-й дни; лейковорин 200 мг/м ² в/в, 2 часа, в 1-й и 2-й дни; оксалиплатин 85 мг/м ² в/в, 1-й день, интервал – 2 недели. XELOX: капецитабин 1000 мг/м ² 2 р/день внутрь в 1-й – 14-й день; оксалиплатин 120 мг/м ² в 1-й день, интервал – 3 недели. GEMCAP: гемцитабин 1000 мг/м ² в 1-й, 8-й и 15-й дни; капецитабин 625 мг/м ² 2 р/день в 1-й–21-й дни; интервал 4 недели.

Симптоматическая терапия: препараты урсодезоксихолевой кислоты, адеметионин, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты. В ряде случаев она улучшает переносимость химиотерапии и качество жизни больных.