

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ

Цитирование: Бредер В. В., Базин И. С., Гладков О. А., Горбунова В. А., Долгушин Б. И., Косырев В. Ю. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желчевыводящей системы // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 261–263.

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-261-263

Ключевые слова: рак желчного пузыря и желчевыводящих путей, рак желчевыводящей системы, холангиоцеллюлярный рак, ХЦР, опухоль Клацкина, карцинома, НЯК, болезнь Крона, муковисцидоз, СА-19.9, химиотерапия.

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

ХЦР чаще (5-15%), ассоциируется с первичным склерозирующим холангитом. Опухолевая трансформация холангиоцитов может развиваться на фоне цирроза, гепато/холедохолитиаза, хронического холецистита, неалкогольного стетогепатита 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.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Более 90% случаев билиарного рака – высокодифференцированная аденокарцинома, как правило, муцинозная; плоскоклеточный и мелкоклеточный рак встречаются редко. В ряде случаев (до 7-10%) в опухоли обнаруживается транслокации ROS1 и ALK.

Прогноз жизни больных распространенным РЖС (метастатический или неоперабельный процесс) крайне неблагоприятный, медиана продолжительности жизни с момента установления диагноза, как правило, не превышает 1 года.

ДИАГНОСТИКА

УЗВТ, контрастные КТ и МРТ. Следует дифференцировать ХЦР и неопухолевые патологии печени (в т.ч. паразитарные заболевания), доброкачественные образования (~20%), метастазы других злокачественных опухолей и ГЦР, печеночные метастазы без первично выявленного очага. Опухолевый маркер СА 19-9 не рассматривается как доказательство холангиогенной этиологии выявленной опухоли. Решающее значение имеет морфологическая диагностика: гистологическое исследование биоптата опухолевой ткани. Внутривнутрипеченочный 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 и другие виды аденокарциномы.

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

РЖП и другие варианты билиарного рака характеризуются высокой частотой местного рецидивирования, 5-летняя выживаемость не превышает 20-40%. На сегодня нет убедительных данных о целесообразности адьювантного лечения. Остаточная опухоль – показание к повторной резекции, паллиативной химиотерапии, лучевой терапии или химиолучевому лечению.

Лечение неоперабельных опухолей и метастатического процесса

Противоопухолевая химиотерапия РЖС увеличивает продолжительность жизни больных нерезектабельным и метастатическим РЖС.

Первая линия химиотерапии (см. табл.) проводится в случаях морфологически подтвержденного РЖС; количество курсов – 4-6 либо до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Гемцитабин + цисплатин эффективнее монотерапии гемцитабином. Для пациентов пожилого возраста и больных, отягощенных сопутствующей патологией, оправдана монотерапия гемцитабином или капецитабином. При ослабленном состоянии больного вследствие быстро прогрессирующего опухолевого процесса польза химиотерапии сомнительна. Гипербилирубинемия > 2-3 лимитов верхней границы нормы, повышение уровня трансаминаз более чем в 5-8 раз, признаки нарушения белково-синтетической функции печени (альбумин плазмы < 30 г/л), признаки острого холангита являются относительным противопоказанием к цитостатической терапии. При дальнейшей отрицательной динамике показателей 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.

При ECOG 0-I с прогрессирующим РЖС 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. Режимы лекарственного лечения билиарного рака.

Монохимиотерапия	Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 28 дней
	Капецитабин 2000 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 мг/м ² в 1-й и 8-й дни, интервал – 3 недели Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1-й и 15-й дни Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й и 15-й дни, интервал – 2 недели • FOLFOX4, интервал – 2 недели: – 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 в 1-й день Капецитабин 1000 мг/м ² × 2 р/день внутрь в 1-й – 14-й дни; оксалиплатин 120 мг/м ² в 1-й день, интервал – 3 недели

Декомпрессия желчных протоков при механической желтухе может продлить жизнь больному, создать условия для проведения химиотерапии. Хирургическое, эндоскопическое и чрескожное (в т.ч. чреспеченочное) дренирование – возможные варианты декомпрессии желчных протоков. Нельзя проводить химиотерапию в условиях нарушенной дренажной функции желчевыводящей системы, осложнившейся механической желтухой. В 25% случаев химиотерапия РЖС осложняется холангитом, чаще после реконструкции желчеоттока. Блокада желчеоттока в зоне ворот печени, нарушение запирающей функции сфинктера Одди и внутренний дренаж в билиарной системе – независимые факторы риска развития холангита. Лечение обострений холангита: адекватная и своевременная антибактериальная терапия (ципрофлоксацин, левофлоксацин и др.) при адекватном желчеоттоке.

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