



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ
ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

ПРОЕКТ

**Клинические рекомендации по лечению больных раком
внепеченочных желчных протоков**

**Коллектив авторов (в алфавитном порядке):
Базин И.С., Бредер В.В., Долгушин Б.И., Кукушкин А.В., Макаров Е.С., Мороз Е.А.,
Нечушкин М.И., Патютко Ю.И., Поляков А.Н., Сагайдак И.В., Сергеева О.Н.,
Файнштейн И.А.**

Москва 2014

В структуре злокачественных новообразований на рак внепеченочных желчных протоков приходится около 1%. Мужчины болеют в 1,5-2 раза чаще, чем женщины. Рак дистального отдела общего желчного протока встречается у трети этой категории больных.

Известны следующие факторы риска:

- желчнокаменная болезнь с наличием камней в протоке;
- аномалии развития ВЖП, чаще всего аномально высокое соединение общего желчного и главного панкреатического протоков;
- врожденная кистозная дилатация желчных путей;
- первичный склерозирующий холангит;
- бактериальная инфекция (тифо-паратифозная, описторхоз, клонорхоз);
- неспецифический язвенный колит.

Гистологически рак внепеченочных желчных протоков в 95% наблюдений является аденокарциномой различной степени дифференцировки. Значительно реже встречаются недифференцированный и плоскоклеточный рак.

Макроскопически рак внепеченочных желчных протоков представлен тремя формами: узловая, диффузно-инфильтративная и папиллярная. Узловая и диффузно-инфильтративная макроскопическая формы рака холедоха преобладают и встречаются одинаково часто. Узловая форма имеет вид плотного узла серо-белого цвета, диффузно-инфильтративная макроскопическая форма рака проявляется как инфильтрация протока и прилежащих структур без четких границ. Последняя форма диагностически наиболее сложна, поскольку напоминает патологически измененные протоки, например при первичном склерозирующем холангите. Папиллярная форма опухоли встречается приблизительно у 6,2% больных раком общего желчного протока и имеет вид рыхлых полиповидных разрастаний, выступающих в просвет протока. В связи с относительно частым распадом опухоли синдром механической желтухи носит ремиттирующий характер. Может отмечаться гемобилия.

Мультицентрическое поражение общего желчного протока встречается редко.

Выделение дистального отдела во внепеченочных желчных протоках условно. В ряде случаев пузырный проток сливается с общим печеночным протоком дистально, вблизи от большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Общий желчный проток в таких случаях имеет протяженность 1,5-3 см. Опухоли, расположенные в дистальной части общего печеночного протока, при этом имеют клиничко-патологические характеристики опухолей дистального отдела общего желчного протока. Для этой локализации опухоли

характерны: ранняя местная инвазия окружающих органов и структур (соединительная ткань, периневральная инвазия, крупные сосуды, поджелудочная железа) и раннее лимфогенное метастазирование. Метастазы в регионарные лимфатические узлы выявляются у 25% больных. Основным путем лимфогенного метастазирования: регионарные лимфатические узлы вокруг общего желчного протока, по верхнему краю головки поджелудочной железы (вокруг общей печеночной артерии), лимфатические узлы задней панкреатодуоденальной группы. Далее поражаются юкстарегинарные лимфатические узлы: чревные, мезентериальные и парааортальные. Основные мишени гематогенного метастазирования: печень, легкие, яичники, почки, надпочечники. Характерны метастазы по брюшине. Отдаленные лимфогенные метастазы наблюдаются в лимфатические узлы средостения, шеи. Механическая желтуха при раке общего желчного протока не является ранним признаком заболевания.

Клинико-анатомической классификации рака внепеченочных желчных протоков по TNM Международного противоракового союза (7-я редакция, 2009).

T – Первичная опухоль

TX Первичная опухоль не может быть оценена

T0 Отсутствие данных о первичной опухоли

Tis карцинома in situ

T1 - опухоль ограничена желчным протоком

T2 - опухоль прорастает за пределы стенки желчного протока

T3 - опухоль прорастает в желчный пузырь, печень, поджелудочную железу, двенадцатиперстную кишку или другие соседние органы

T4 - опухоль прорастает в чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию

N – Региональные лимфатические узлы

NX Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены

N0 Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах

N1 – Есть метастазы в регионарных лимфатических узлах

M – Отдаленные метастазы

M0 Нет отдаленных метастазов

M1 Есть отдаленные метастазы

Патологоанатомическая классификация pTNM

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N, pM1 – Отдаленный метастаз подтвержден при гистологическом исследовании.

pN0 - При региональной лимфаденэктомии гистологическое исследование должно включать не менее 12 лимфатических узлов. Если в лимфатических узлах метастазы не выявлены, но исследовано меньшее количество узлов, то классифицируют как pN0.

Гистологическая классификация

G – Гистологическая степень злокачественности

GX Степень дифференцировки не может быть определена

G1 Высокодифференцированная

G2 Умереннодифференцированная

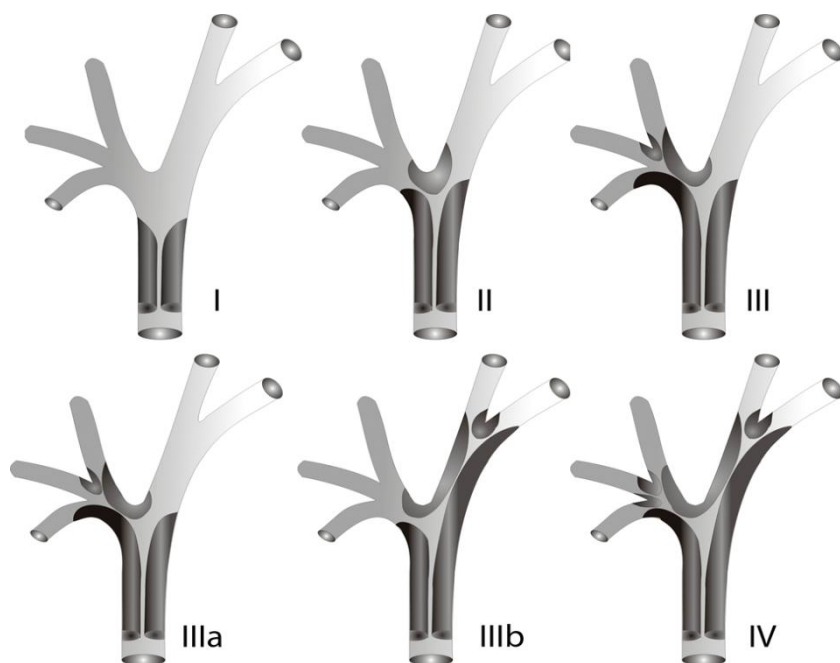
G3 Низкодифференцированная

G4 Недифференцированная

Стадии

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T2	N0	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
Стадия IIB	T1-3	N1	M0
Стадия III	T4	Любая N	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

Классификация рака внепеченочных желчных протоков по Bismuth-Corlette.



Классификация по Бисмут подразделяет опухоли проксимальных желчных протоков в зависимости от их распространенности по протокам на тип I(общий печеночный проток без поражения конфлюенса), тип II (опухоль распространяется на конфлюенс без вовлечения внутрпеченочных протоков), тип IIIa и IIIb (окклюзия общего печеночного

протока и правого или левого долевого протоков соответственно), и тип IV (вовлекается конfluence и оба долевого протока).

Клинические проявления.

У 85% больных первым симптомом заболевания является механическая желтуха. Клиническая картина может сопровождаться болевым синдромом, холангитом.

Дифференциальная диагностика: с холангиолитиазом, стенозирующим папиллитом, другими опухолями панкреатодуоденальной зоны, склерозирующим холангитом.

Оптимальный объем обследования.

- Анамнез и общий осмотр, развернутый биохимический и клинический анализ крови, рентгенография органов грудной клетки,
- УЗКТ брюшной полости,
- МРТ или КТ для оценки распространенности процесса,
- МР-холангиография для оценки состояния желчных протоков,
- Исследование опухолевых маркеров – РЭА, СА-19-9, АФП,
- ЭГДС и колоноскопия,
- Лапароскопия для исключения метастазов по брюшине,
- Морфологическое подтверждение диагноза необходимо до начала лечения. Морфология может быть получена при биопсии через холангиостому, эндоскопически или тонкоигольной чрескожной биопсии,
- Возможность использования ПЭТ-КТ является предметом дальнейшего изучения.

Лечение.

Лечение больных раком внепеченочных желчных протоков, как правило, начинается с дренирования желчных протоков (ликвидация механической желтухи). Применяются следующие методики дренирования желчных протоков:

Чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков (возможно раздельное дренирование левой доли печени, V-VIII сегментов печени, VI-VII сегментов печени).

Эндоскопическое транспапиллярное дренирование желчных протоков (возможно раздельное дренирование левой доли печени, V-VIII сегментов печени, VI-VII сегментов печени).

Выбор дальнейшей тактики лечения зависит от локализации опухоли в протоках и степени ее распространенности. По локализации рак внепеченочных протоков условно можно разделить на холангиокарциному проксимальных и дистальных желчных протоков.

Рак дистальных желчных протоков включает опухоли холедоха и большого дуоденального сосочка. Панкреатодуоденальная резекция с региональной

лимфодиссекцией – единственный потенциально излечивающий метод для опухолей этой локализации. Резектабельной считается опухоль при отсутствии отдаленных метастазов (M0) и при возможности выполнения R0-резекции. Ведение пациентов после панкреатодуоденальной резекции зависит от состояния краев резекции и наличия метастазов в региональных лимфатических узлах.

При R0 и отсутствии метастазов в региональных узлах – наблюдение, или лекарственное лечение на основе фторурацила или гемцитабина, или химиолучевое лечение.

При R1, R2 или метастазах в региональных узлах – химиотерапия на основе гемцитабина или фторурацила с последующим химиолучевым лечением.

При местнораспространенной опухоли или при наличии отдаленных метастазов необходимо выполнение дренирующей операции: гепатикоеюностомии на изолированной по Ру петле тонкой кишки. Не следует формировать билиодигестивный анастомоз с желчным пузырем (несмотря на техническую простоту) в связи с вероятным прорастанием пузырного протока опухолью, а так же возможностью развития холангита.

В случае местнораспространенной нерезектабельной опухоли показано лекарственное (на основе гемцитабина или фторурацила) или химиолучевое лечение.

При наличии отдаленных метастазов – комбинированная (гемцитабин/цисплатин) терапия или другие режимы на основе гемцитабина или фторурацила.

В случае невозможности выполнения оперативного вмешательства у больных холангиокарциномой дистальных желчных протоков целесообразно проведение внутрипротоковой лучевой терапии (см. ниже).

Рак большого дуоденального сосочка составляет около 1 % всех злокачественных опухолей и 2 % - от злокачественных опухолей пищеварительного тракта. Соотношение мужчин и женщин составляет 1,2:1 . Средний возраст больных - 56-58 лет. Факторами риска являются: повышенная литогенности желчи, желчнокаменная болезнь, холангит, экзогенные эстрогены (оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия), гиперхолестеринемия, папиллит, одит, хронический панкреатит, дуоденит.

Рак фатерова соска гистогенетически может возникать из эпителия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, эпителия слизистой оболочки ампулы, эпителия конечных отделов общего желчного и панкреатического протоков. В этой связи термин "рак Фатерова соска" иногда заменяют термином "рак периампулярной зоны".

Клинико-анатомической классификации рака ампулы фатерова соска (ампулы большого сосочка двенадцатиперстной кишки) по TNM Международного противоракового союза (7-я редакция, 2009).

T – Первичная опухоль

TX Первичная опухоль не может быть оценена

T0 Отсутствие данных о первичной опухоли

Tis карцинома in situ

T1 - опухоль ограничена ампулой фатерова соска или сфинктером Одди

T2 - опухоль прорастает в стенку двенадцатиперстной кишки

T3 - опухоль прорастает в поджелудочную железу

T4 - опухоль прорастает в околопанкреатические мягкие ткани или другие соседние органы и структуры

N – Региональные лимфатические узлы

NX Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены

N0 Нет метастазов в региональных лимфатических узлах

N1 – Есть метастазы в региональных лимфатических узлах

M – Отдаленные метастазы

M0 Нет отдаленных метастазов

M1 Есть отдаленные метастазы

Патологоанатомическая классификация pTNM

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N, pM1 – Отдаленный метастаз подтвержден при гистологическом исследовании.

pN0 - При региональной лимфаденэктомии гистологическое исследование должно включать не менее 12 лимфатических узлов. Если в лимфатических узлах метастазы не выявлены, но исследовано меньшее количество узлов, то классифицируют как pN0.

Гистологическая классификация

G – Гистологическая степень злокачественности

GX Степень дифференцировки не может быть определена

G1 Высокодифференцированная

G2 Умереннодифференцированная

G3 Низкодифференцированная

G4 Недифференцированная

Стадии

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T2	N0	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
Стадия IIB	T1-3	N1	M0

Стадия III	T4	Любая N	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

Клинические проявления заболевания.

Чувство тяжести, ноющие боли в правом подреберье и эпигастрии, симптом Курвуазье, механическая желтуха, кожный зуд, холангит.

Дифференциальная диагностика: с холангиолитиазом, стенозирующим папиллитом аденомой большого дуоденального соска, раком дистального отдела общего желчного протока и головки поджелудочной железы.

Диагностика. Лабораторная диагностика заключается в определении повышения уровня билирубина, щелочной фосфатазы, амилазы, трансаминаз, холестерина в плазме крови; выявлении отсутствия панкреатических ферментов в дуоденальном содержимом во время дуоденального зондирования; определении повышения показателей опухолевых маркеров - СА-19, раковоэмбрионального антигена.

Оптимальный объем обследования: физикальное обследование, общий и биохимический анализ крови, исследование уровня РЭА, СА 19-9, рентгеновское исследование легких, УЗИ брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, эндоУЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная холангиопанкреатикография, ЭРХПГ, лапароскопия, исследование биопсийного материала, полученного при ЭРХПГ, ЧЧПХ-стомии, трансдуоденальной биопсии.

Лечение: При всех стадиях, кроме IV, показана панкреатодуоденальная резекция, стандартная или расширенная (при стадиях IА, IВ, II). На стадии 0 или при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний, возможно выполнение эндоскопической трансдуоденальной папиллэктомии.

Дренирующие паллиативные хирургические вмешательства показаны пациентам со стадией IV – гепатико- (холедохо-) еюностомия на «Ру петле». При угрозе развития дуоденальной непроходимости необходимо, кроме того, формирование гастроэнтероанастомоза.

Рак проксимальных желчных протоков (общий печеночный проток, конfluence и долевые протоки печени).

Хирургическое лечение.

Объем хирургического вмешательства должен быть выбран с учетом местной распространенности опухолевого процесса. Лимфаденэктомия является обязательной процедурой. При лимфаденэктомии производится удаление следующих групп

лимфоузлов - клетчатка с лимфоузлами в области печечно-двенадцатиперстной связки, панкреатодуоденальной зоны, по ходу общей печечной артерии.

При вовлечении в опухолевый процесс воротной вены оправдана ее краевая или циркулярная резекция с последующей пластикой. Систематическая резекция воротной вены (концепция Neuhaus) вне зависимости от ее вовлечения в опухолевый процесс не является общепризнанной. Сегментэктомия I является обязательной процедурой особенно при Bismuth-Corlette IIIa и Bismuth-Corlette IIIb. Лечение данной группы больных затрудняет неточная дооперационная оценка распространенности первичной опухоли: до 29% пациентов выполняются R1 и R2 резекции. Предоперационное морфологическое подтверждение диагноза может представлять значительные сложности. При характерной клинике и соответствующей рентгенологической картине от морфологического подтверждения диагноза перед операцией можно воздержаться.

Врастание опухоли во внутрпечечную портальную триаду является основной причиной внутриорганного метастазирования и на основании этого рекомендуется выполнять только анатомические резекции печени.

Интраоперационное гистологическое исследование краев резекции желчных протоков является обязательной процедурой.

Возможный объем вмешательства с учетом классификации Bismuth-Corlette

Стадия по Bismuth-Corlette	Объем вмешательства
Bismuth-Corlette I	Расширенная гемигепатэктомия, сегментэктомия I, резекция желчных протоков, лимфаденэктомия, холецистэктомия
Bismuth-Corlette II	Расширенная гемигепатэктомия, сегментэктомия I, резекция желчных протоков, лимфаденэктомия, холецистэктомия
Bismuth-Corlette IIIa	Правосторонняя расширенная гемигепатэктомия, сегментэктомия I, лимфаденэктомия, холецистэктомия
Bismuth-Corlette IIIb	Левосторонняя расширенная гемигепатэктомия, сегментэктомия I, лимфаденэктомия, холецистэктомия.

Перед резекцией печени оправдано дренирование только одной доли печени. К двухстороннему дренированию прибегают в случае холангита или холангиогенных абсцессов, низком темпе коррекции гипербилирубинемии, при отсутствии уверенности в объеме предполагаемой операции. Предпочтение - чрескожная чреспечечная холангиостомия.

В группе больных, которым планируется правосторонняя гемигепатэктомия или расширенная правосторонняя гемигепатэктомия необходимо оценка объема остающейся левой доли печени. При показателе менее 40% оставшейся паренхимы печени оправдано выполнение эмболизации правой ветви воротной вены. Резекция печени возможна через 3 недели после данной процедуры с учетом контрольного измерения остающегося объема печени.

Хирургическое лечение является единственным методом выбора для обеспечения долговременной выживаемости у пациентов с холангиокарциномой ворот печени, но ассоциировано с высоким уровнем осложнений и смертности. Уровень послеоперационной смертности составляет от 8 до 20%, осложнения проявляются в 70 - 90% случаев.

Паллиативные, или условно радикальные резекции могут улучшить результаты лечения пациентов с внепеченочными желчными протоками - приводятся довольно высокие показатели долговременной выживаемости и эффективности.

Пересадка печени.

Имеются единичные публикации о целесообразности пересадки печени у больных с опухолями внепеченочных желчных протоков. В клинике Мейо после предоперационной химио-лучевой (брахитерапии) терапии у нерезектабельных больных выполнены 9 ОТП, медиана продолжительности жизни составила 44 мес. (17-83мес), 7 из 9 пациентов пережили 3-х годичный срок наблюдения и только у 1 пациента развился рецидив опухоли. Целесообразность такого подхода оспаривается. Пересадка печени оправдана только в рамках клинических исследований.

Адьювантная терапия.

Роль адьювантной химиотерапии после R0 резекций при холангиокарциноме обсуждается ввиду разноречивых данных о ее эффективности. Некоторые исследователи приводят данные об улучшении выживаемости. Однако, такие результаты спорны, т.к., во многих случаях они статистически недостоверны и ограничены ввиду короткого периода наблюдения. Ряду исследователей не удалось продемонстрировать какого-либо превосходства в показателях выживаемости, предоставляемых послеоперационной химиотерапией. Значимое влияние адьювантной химиотерапии на выживаемость отмечено в подгруппе пациентов с метастатическим поражением лимфоузлов, но не в подгруппе без поражения лимфоузлов. Адьювантная химиотерапия ассоциирована с лучшей выживаемостью пациентов с позитивным статусом краев резекции, хотя разница не достигла статистически значимого уровня. У больных подвергшихся R1 или R2 резекции оправдано проведение дополнительных методов лечения. К ним относятся –

системная химиотерапия, лучевая терапия (с включением внутрипротоковой лучевой терапии), фотодинамическая терапия.

Неoadъювантная терапия

У части больных может применяться неoadъювантная терапия. Объективными критериями оценки могут быть признаны показатели безрецидивной и общей выживаемости. Такие распространённые критерии, как опухолевый ответ и лечебный патоморфоз, малоэффективны в изучении эффективности предоперационной химиотерапии в комбинированном лечении опухоли внепеченочных желчных протоков. У пациентов с диагнозом внепеченочной холангиокарциномы, которые подверглись дооперационной химиолучевой терапии, может быть получен полный морфологический ответ. Результаты таких видов лечения требуют дальнейшего изучения. Таким образом, роль паллиативной неoadъювантной терапии все еще является исследовательской.

Системная химиотерапия.

Системная химиотерапия не проводится у больных при показателях билирубина выше 2-х норм. Наличие дренажей в желчных протоках не является противопоказанием к проведению системной химиотерапии. Наличие гнойного холангита может изменять сроки проводимого лечения. Необходимо оценивать наличие холангиогенного сепсиса. Динамический контроль за холангиостомами позволяет снизить вероятность гнойных осложнений.

Режимы лекарственного лечения при опухолях внепеченочных желчных протоков.

	Препарат/режим
Монохимиотерапия	Гемцитабин 1000мг/м ² в/в 1,8 и 15 дни. Интервал 4 недели
Полихимиотерапия	Гемцитабин 1000мг/м ² в/в 1 и 8 дни Цисплатин 25 мг/м ² Интервал 3 недели Гемцитабин 1000мг/м ² в/в 1,8,15 Оксалиплатин 100мг/м ² в/в 1 день Интервал 4 недели Фторурацил 425мг/м ² в/в струйно 1-5 дни Лейковорин 25мг/м ² в/в струйно 1-5 дни Интервал недели

Лучевая терапия.

Альтернативным методом лечения рака внепеченочных желчных протоков при невозможности выполнения оперативного вмешательства как вследствие распространенности опухоли так и в силу сопутствующей патологии, является лучевая терапия. В настоящее время применяется дистанционная и внутрипротоковая лучевая терапия. Возможно комбинирование данных методик. Дистанционная лучевая терапия

рака внепеченочных желчных протоков в самостоятельном варианте имеет ограниченное применение в силу непосредственного анатомического соседства опухоли с анатомическими структурами (двенадцатиперстной кишкой, поджелудочной железой, желудком, печенью), имеющими низкую толерантность к лучевой нагрузке, что не позволяет подвести к этой зоне радикальной дозы облучения. Внутрипротоковая лучевая терапия, проводимая с использованием гранулированных источников ^{192}Ir высокой мощности дозы, достоверно улучшает результаты лечения больных раком внепеченочных желчных протоков по сравнению с паллиативными желчеотводящими вмешательствами и может быть рекомендована при невозможности выполнения радикального оперативного вмешательства. Внутрипротоковая лучевая терапия выполняется посредством последовательного автоматического введения гранулированного источника излучения в пораженный опухолью желчный проток через установленный чрескожный чреспеченочный желчеотводящий катетер. Облучение проводится ежедневно, фракционно, по 4Гр за фракцию, до достижения лечебной дозы в 60Гр по изоэффекту. Методика внутрипротоковой лучевой терапии позволяет прецизионно создавать оптимальную дозу облучения в очаге опухолевого поражения без повреждения соседних анатомических структур.

Фотодинамическая терапия (ФДТ).

Фотодинамическая терапия (ФДТ), являясь малоинвазивной процедурой, продемонстрировала ободряющие результаты. Пациенту вводится фотосенсибилизатор, после чего область поражения подвергается воздействию света с длины волны, необходимой для стимуляции. Близкое расположение фотосенсибилизатора и молекул кислорода создает стимулированную молекулу кислорода в синглетном состоянии, которая индуцирует смерть клеток опухоли за счет процессов апоптоза и некроза, вызывая окклюзию и тромбоз новообразованных, питающих опухоль, мелких кровеносных сосудов. ФДТ может применяться в лечении холестаза с целью улучшить качество жизни и увеличить выживаемость больных. Побочные эффекты при этом встречаются редко. Целесообразность использования ФДТ в адъювантном режиме не доказана.

Паллиативное лечение.

Поскольку основным и ранним синдромом при раке внепеченочных желчных протоков угрожающим жизни больного, является механическая желтуха, паллиативными методами лечения следует считать различные способы желчеотводящих вмешательств. При

своевременном желчеотведении и ликвидации механической желтухи средняя продолжительность жизни пациентов достигает 12 месяцев.

Наименее инвазивным способом является эндоскопическое транспапиллярное стентирование желчных протоков. Однако имеет ограниченное применение в связи с технически сложным выполнением, частой миграцией стента, быстрой его окклюзией солями желчных кислот или опухолевыми массами.

Наибольшее распространение получила методика чрескожного чреспеченочного дренирования желчных протоков, с установкой наружного или наружно-внутренних транспеченочных катетеров. Достоинствами методики являются адекватное контролируемое желчеотведение, возможность быстрой замены катетеров при их обтурации, создает удобный доступ для дальнейших диагностических и лечебных манипуляций в зоне опухолевого поражения протоков. Недостатком является инвазивность процедуры.

Чрескожное чреспеченочное стентирование желчных протоков самораскрывающимися нитиновыми эндопротезами. Преимуществами являются более длительный срок службы, меньшее число миграций, обеспечивают высокое качество жизни. Недостатками являются небольшой срок функционирования стента, невозможность или значительные трудности при его извлечении, при обтурации необходимость выполнения повторного чрескожного чреспеченочного дренирования желчных протоков.

