



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке желчного пузыря и желчных протоков

F. Eckel¹, T. Brunner² & S. Jelic³

¹Department of Internal Medicine, Technical University of Munich, Klinikum rechts der Isar, Munich, Germany;

²Gray Institute of Radiation Oncology and Biology, University of Oxford, Churchill Hospital, Oxford, UK; ³Internal Medicine Service, Institute of Oncology and Radiology, Belgrade, Serbia

Заболеваемость

- В странах Европейского союза заболеваемость раком желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков (МКБ-10:C23-C24) приблизительно составляет 3,2 и 5,4 случая на 100 тыс. чел. в год, среди мужчин и женщин соответственно.
- Заболеваемость внутрипеченочной холангиокарциномой (МКБ-10:C22.1) постоянно возрастает и составляет 0,9 — 1,3 и 0,4 — 0,7 случая на 100 тыс. чел. в год, среди мужчин и женщин соответственно. На долю внутрипеченочной холангиокарциномы приходится 10 — 15% случаев первичного рака печени (МКБ-10:C22).
- В зонах высокого риска в странах Европейского союза (например, юг Италии) показатель заболеваемости возрастает до 4,9 — 7,4 и 2,9 — 4,3 случая на 100 тыс. чел. в год, для мужчин и женщин соответственно, а в Тайланде достигает 96 случаев на 100 тыс. чел. в год.

Диагностика

- Диагноз должен быть основан на данных радиологического исследования (магнитно-резонансная томография или компьютерная томография, или оба метода) и патоморфологическом подтверждении диагноза в соответствии с классификацией ВОЗ, по результатам биопсии, тонкоигольной аспирационной биопсии или «brush»-биопсии.
- Окончательный гистологический диагноз должен быть установлен до назначения химиотерапии, хотя это может не оказывать критического влияния на планирование хирургического вмешательства у пациентов с клинической картиной резектабельного рака желчного пузыря.

Стадирование

- Стадирование включает полный сбор анамнеза, физикальное обследование, общий анализ крови, анализ крови на печеночные функциональные тесты, рентген грудной клетки, УЗИ, КТ или МРТ органов брюшной полости, эндоскопическую ретроградную или чрескожную чреспеченочную холангиографию, и, по возможности, эндоскопическую ультрасонографию, холангиоскопию и лапароскопию.
- Стадирование проводится в соответствии с классификацией TNM 2002 года, систематизированной соответственно для рака желчного пузыря, опухолей внепеченочных желчных протоков и рака печени, включая рак внутрипеченочных желчных протоков.
- TNM классификация для рака желчного пузыря и рака желчных протоков представлена в таблицах №1 и №2a,b,c. TNM классификация для печеночной холангиокарциномы такая же, как и для гепатоцеллюлярного рака печени. Холангиокарцинома ворот печени (опухоль Клацкина) клинически стадивируется в зависимости от вовлечения в патологический процесс печеночных желч-

ных протоколов в соответствии с классификацией Bismuth – Corlette, которая представлена в таблице №3.

Лечение

Лечение случайно выявленного при гистологическом исследовании рака желчного пузыря

- После лапароскопического подтверждения полной резектабельности, выполнение повторной радикальной резекции особенно рекомендовано у пациентов с T1b стадией карциномы (опухоль поражает мышечный слой), а также пациентам с более поздними стадиями.
- У пациентов с T1a стадией заболевания (опухоль распространяется на собственную пластинку), которым была выполнена резекция желчного пузыря без нарушения его целостности, выполнение повторной резекции не показало лучших отдаленных результатов. Таким пациентам показано только динамическое наблюдение [III, B].

Таблица №1. TNM классификация рака желчного пузыря

Первичная опухоль (T)	
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Нет признаков первичной опухоли
Tis	Карцинома in situ
T1	Опухоль прорастает собственную пластинку или мышечный слой
T1a	Опухоль прорастает собственную пластинку
T1b	Опухоль прорастает мышечный слой
T2	Опухоль распространяется на окружающую мышечный слой соединительную ткань, нет распространения за пределы серозной оболочки или в печень
T3	Опухоль прорастает серозную оболочку (висцеральную брюшину) или непосредственно распространяется на один прилежащий орган, или и то и другое (распространение на 2 см или менее в паренхиме печени)
T4	Опухоль распространяется более чем на 2 см в паренхиме печени и/или в два или более прилежащих органа (желудок, двенадцатиперстная кишка, толстая кишка, поджелудочная железа, большой сальник, внепеченочные желчные протоки, печень)
Регионарные лимфатические узлы (N)	
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Метастазы в лимфатических узлах пузырного протока, общего желчного протока и/или лимфатических узлах ворот печени (гепатодуоденальная связка)
N2	Метастазы в перипанкреатические лимфатические узлы (только в области головки поджелудочной железы), перидуоденальные, перипортальные, чревные и/или верхние мезентериальные лимфатические узлы
Отдаленные метастазы (M)	
MX	Невозможно оценить наличие отдаленных метастазов
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы

Таблица №2а. TNM классификация рака внутривенечечных желчных протоков

Первичная опухоль (Т)	
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Нет признаков первичной опухоли
Tis	Карцинома in situ
T1	Солитарная опухоль без сосудистой инвазии
T2a T2b	Солитарная опухоль с признаками сосудистой инвазии Множественные опухоли с/без признаками сосудистой инвазии
T3	Опухоль прорастает висцеральную брюшину или распространяется на локальные окологепаточные структуры путем прямой инвазии
T4	Опухоль с признаками перидуктальной инвазии
Регионарные лимфатические узлы (N)	
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Метастазы в регионарный лимфатических узлах
Отдаленные метастазы (M)	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы

Лечение при случайной интраоперационной находке рака желчного пузыря

- В случае обнаружения рака желчного пузыря в момент операции, должно быть интраоперационно проведено стадирование заболевания и выполнена расширенная холецистэктомия, включающая резекцию печени и лимфаденэктомию единым блоком, с или без удаления желчного протока. Решение должно быть принято в зависимости от резектабельности и экспертной оценки хирурга.

Лечение операбельных опухолей

- Стандартом лечения является выполнение резекции опухоли в оптимальном объеме. Резекция опухоли желчного пузыря подразумевает выполнение расширенной холецистэктомии, включая одномоментную резекцию печени и лимфаденэктомию (лимфатические узлы ворот печени, желудочно-печеночной связки, задние дуоденальные лимфоузлы) с или без резекции желчного протока.
- Расширенная гепатэктомия включает добавочную лобэктомию, т.к. расширенная резекция правой доли печени с резекцией портальной вены повышает операбельность и радикальность операции для 3 и 4 стадий холангиокарциномы ворот печени и обеспечивает лучшие показатели 5-летней выживаемости [III, B].
- Выполнение предоперационной химиоэмболизации позволяет повысить остаточный объем печени у пациентов с предполагаемым пострезекционным объемом печеночной паренхимы <25% и позволяет снизить послеоперационную дисфункцию печени.
- Показания к дренированию желчных протоков должны быть систематически рассмотрены специалистами хирургами до операции.
- Даже если пациенты подверглись агрессивному хирургическому вмешательству, показатели 5-летней выживаемости составляют 5 – 10% при раке желчного пузыря и 10 – 40% при холангиокарциноме.
- Назначение химиотерапии с включением 5-фторурацила способствует незначительному улучшению выживаемости среди пациентов, которым была выполнена резекция желчного пузыря в субоптимальном объеме [II, B].

- Послеоперационное лечение при субоптимальной резекции холангиокарциномы остается противоречивым. Одинаково эффективными лечебными тактиками являются и симптоматическая терапия, и паллиативная химиотерапия и/или лучевая терапия.
- В связи с тем, что и при опухолях желчного пузыря и при опухолях желчных протоков частота локорегионального рецидива после выполнения хирургического вмешательства достигает 52 %, должно быть рассмотрено назначение локорегиональной адъювантной терапии.
- Некоторые ретроспективные исследования по применению адъювантной лучевой терапии показали улучшение выживаемости как среди больных раком желчного пузыря, так и среди пациентов с опухолями желчных протоков. Поэтому послеоперационная химиолучевая терапия может быть рассмотрена в качестве лечебного метода.

Таблица №2b. TNM классификация холангиокарциномы ворот печени.

Первичная опухоль (T)			
TX	Первичная опухоль не может быть оценена		
T0	Нет признаков первичной опухоли		
Tis	Карцинома in situ		
T1	Опухоль ограничена желчным протоком с вовлечением в патологический процесс мышечного или фиброзного слоев		
T2a	Опухоль распространяется за пределы стенки желчного протока на окружающую жировую ткань		
T2b	Опухоль распространяется на прилежащую паренхиму печени		
T3	Опухоль распространяется на унилатеральные ветви портальной вены или печеночной артерии		
T4	Опухоль распространяется на: портальную вену или ее ветви билатерально; или общую печеночную артерию; или билатерально на ветви желчного протока второго порядка; или унилатерально на ветви желчного протока второго порядка с вовлечением контралатеральных портальной вены или печеночной артерии.		
Регионарные лимфатические узлы (N)			
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.		
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.		
N1	Метастазы в регионарные лимфатических узлах (включая лимфатические узлы, расположенные вдоль пузырного протока, общего желчного протока, печеночной артерии и портальной вены).		
N2	Метастазы в периаортальные, перикаваальные, лимфоузлы верхней мезентериальной артерии и/или лимфоузлы чревной артерии.		
Отдаленные метастазы (M)			
M0	Нет отдаленных метастазов		
M1	Есть отдаленные метастазы		
Стадирование			
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2a-b	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	Любая N	M1

Таблица №2с. TNM классификация дистальной холангиокарциномы.

Первичная опухоль (Т)			
ТХ	Первичная опухоль не может быть оценена		
Т0	Нет признаков первичной опухоли		
Tis	Карцинома in situ		
Т1	Опухоль ограничена стенками желчного протока (по данным гистологии)		
Т2	Опухоль распространяется за пределы стенки желчного протока		
Т3	Опухоль распространяется на желчный пузырь, поджелудочную железу, двенадцатиперстную кишку или другие прилежащие органы без вовлечения чревного ствола или верхней мезентериальной артерии.		
Т4	Инвазия опухоли в чревный ствол или верхнюю мезентериальную артерию.		
Регионарные лимфатические узлы (N)			
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.		
NO	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.		
N1	Метастазы в регионарный лимфатических узлах.		
Отдаленные метастазы (M)			
MO	Нет отдаленных метастазов		
M1	Есть отдаленные метастазы		
Стадирование			
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

Таблица №3. Классификация Bismuth–Corlette по уровням вовлечения в опухолевый процесс печеночных желчных протоков

Тип I	Опухоль прорастает общий печеночный желчный проток
Тип II	Опухоль прорастает бифуркацию общего печеночного протока
Тип IIIa	Опухоль прорастает правый общий печеночный желчный проток
Тип IIIb	Опухоль прорастает левый общий печеночный желчный проток
Тип IV	Опухоль прорастает правый и левый общие печеночные желчные протоки

Лечение нерезектабельных опухолей

- Трансплантация печени показана строго в рамках клинических исследований в специализированных центрах для пациентов с ранней стадией холангиокарциномы и анатомически нерезектабельными краями. Данная методика явля-

ется экспериментальной и не должна применяться вне рамок клинических исследований.

- В двух небольших рандомизированных исследованиях было показано улучшение общей выживаемости у больных с холангиокарциномой, которым, после декомпрессии желчного тракта, была выполнена фотодинамическая терапия [II, V].
- У пациентов с большой опухолевой массой, определяемой при рентгенологическом исследовании, эффект от фотодинамической терапии может быть лимитирован, в связи с этим может быть рассмотрена комбинация с химиотерапией. Необходимо проведение клинических исследований по этому вопросу.
- В одном исследовании III фазы было показано, что палиативная химиотерапия улучшает качество и продолжительность жизни больных распространенными формами рака желчного пузыря [II, V], но в целом улучшение выживаемости среди пациентов, получавших химиотерапию, не доказано.
- При отсутствии рандомизированных клинических исследований и общепринятых стандартов для проведения химиотерапии рутинно могут быть назначены 5-фторурацил или гемцитабин.
- Основываясь на результатах объединенного анализа исследований II фазы, гемцитабин в комбинации с платиносодержащими препаратами может быть рассмотрен в качестве химиотерапевтического режима. На сегодняшний день, эта комбинация показала наибольшую частоту объективных ответов и контроля опухолевого роста у пациентов с диссеминированными формами рака желчного пузыря [III, V].
- Одновременная химиолучевая терапия является дополнительным терапевтическим методом. Высокие дозы облучения, реализованные посредством брахитерапии с использованием иридия-192, могут улучшить локальный контроль над болезнью.
- Неoadъювантная терапия не является рутинным методом лечения больных с локально распространенными формами болезни.
- Пациентам с ранней стадией холангиокарциномы и нерезектабельной опухолью строго в рамках клинических исследований может быть рекомендована трансплантация печени.
- В двух небольших рандомизированных исследованиях было показано улучшение выживаемости при назначении фотодинамической терапии больным с холангиокарциномой, после декомпрессии желчевыводящих путей [II, V]. У пациентов с большими опухолевыми массами, визуализированными по данным радиологического исследования, эффект от фотодинамической терапии может быть ограничен, в таком случае может быть рассмотрена комбинация лучевой и химиотерапии, хотя клинические исследования относительно эффективности данной лечебной тактики не проводились.
- Палиативное уменьшение симптомов желтухи может быть достигнуто путем эндоскопического или чрескожного стентирования желчного тракта или путем формирования желчно-двенадцатиперстного анастомоза.

У пациентов с холангитом, развившимся вследствие обструктивной желтухи, лечебная тактика должна включать экстренное дренирование желчных протоков и назначение антибиотиков широкого спектра действия.

Оценка эффективности лечения

- Оценку эффективности лечения рекомендовано проводить спустя 3 месяца после окончания фотодинамической терапии.
- Оценка эффективности лечения должна включать холангиографию, выполняемую при рутинной замене стента и при клиническом обследовании после 2–3 курсов (8–12 недель) химиотерапии, анализ субъективных симптомов, общий и биохимический анализы крови, рентгенографию, УЗИ.

Наблюдение

- Нет убедительных данных о том, что регулярное наблюдение после первичного лечения может улучшить отдаленные результаты.
- Профилактические осмотры пациентов, которым выполнена оптимальная резекция, должны быть ограничены сбором анамнеза, физикальным исследованием предполагаемых симптомов, диетой и психологическими аспектами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366: 1303–1314.
2. Goetze TO, Paolucci V. Benefits of reoperation of T2 and more advanced incidental gallbladder carcinoma: analysis of the German registry. *Ann Surg* 2008; 247: 104–108.
3. Goetze TO, Paolucci V. Immediate re-resection of T1 incidental gallbladder carcinomas: a survival analysis of the German Registry. *Surg Endosc* 2008; 22: 2462–2465.
4. Neuhaus P, Jonas S, Settmacher U et al. Surgical management of proximal bile duct cancer: extended right lobe resection increases resectability and radicality. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 388: 194–200.
5. Killeen RP, Harte S, Maguire D, Malone DE. Achievable outcomes in the management of proximal cholangiocarcinoma: an update prepared using evidence-based practice techniques. *Abdom Imaging* 2008; 33: 54–57.
6. de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF et al. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999; 341: 1368–1378.
7. Takada T, Amano H, Yasuda H et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1685–1695.
8. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG et al. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 201–207.
9. McMasters KM, Tuttle TM, Leach SD et al. Neoadjuvant chemoradiation for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1997; 174: 605–609.
10. Laurent S, Monsaert E, Boterberg T et al. Feasibility of radiotherapy with concomitant gemcitabine and oxaliplatin in locally advanced pancreatic cancer and distal cholangiocarcinoma: a prospective dose finding phase I-II study. *Ann Oncol* 2009; 20: 1369–1374.
11. Schoppmeyer K, Mieth S, Wiedmann M et al. Radiochemotherapy followed by gemcitabine and capecitabine in extrahepatic bile duct cancer: a phase I/II trial. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 576–582.
12. Gimelius B, Hoffman K, Sjoden PO et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 593–600.
13. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007; 96: 896–902.
14. Valle JW, Wasan HS, Palmer DD et al. Gemcitabine with or without cisplatin in patients (pts) with advanced or metastatic biliary tract cancer (ABC): results of a multicenter, randomized phase III trial (the UK ABC-02 trial). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009; 27: Abstr 4503.
15. Fuller CD, Dang ND, Wang SJ et al. Image-guided intensity-modulated radiotherapy (IG-IMRT) for biliary adenocarcinomas: initial clinical results. *Radiother Oncol* 2009; 92: 249–254.
16. Castaldo ET, Wright Pinson C. Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancy. *HPB (Oxford)* 2007; 9: 98–103.
17. Ortner ME, Caca K, Berr F et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* 2003; 125: 1355–1363.
18. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC et al. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2426–2430.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2008 г.

Обновленная версия: декабрь 2009 г.

Перевод с английского: Д. А. Решетник