



**ХОЛАНГИО
КАРЦИНОМА**

Благотворительный фонд

РАК ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ:

**холангиокарцинома
рак желчного пузыря**



ONCOLIVER.COM

Выпуск: август 2024 года

Данная брошюра носит исключительно информационный характер и не может заменить профессиональные медицинские консультации, диагностику и лечение

Обсудите с врачом, чтобы выбрать правильный курс действий в диагностике и лечении для вас

СОДЕРЖАНИЕ

Что это	2-3
Статистика, факторы риска	4
Симптомы	5
Определение стадии, степень дифференцировки G	6
Классификация Bismuth-Corlette для опухоли Клацкина	7
Молекулярные особенности	8
Методы молекулярного тестирования опухоли	9
Локализация очагов и доступ	10
Противоопухолевое лечение	11
Хирургическое лечение	12
Трансплантация печени, протокол РНЦРХТ Гранова	13
Лучевая терапия	14
Малоинвазивные локальные методы	15
Комбинация химиотерапии и иммунотерапии	16
Системная химиотерапия	17
Таргетная терапия	18
Иммунотерапия	19
Механическая желтуха, стентирование, дренирование	20
Уход за дренажами желчных протоков	21
Что значит «паллиативное»	22
Для заметок	23-25
Брошюра подготовлена и согласована	26-27
Источники информации при подготовке брошюры	28

ЧТО ЭТО

Рак желчевыводящей системы образуется из эпителия

- желчных протоков, тогда это рак желчных протоков, который чаще называют **холангиокарциномой**,
- желчного пузыря, тогда это **рак желчного пузыря**.

Другое название рака желчевыводящей системы - билиарный рак.



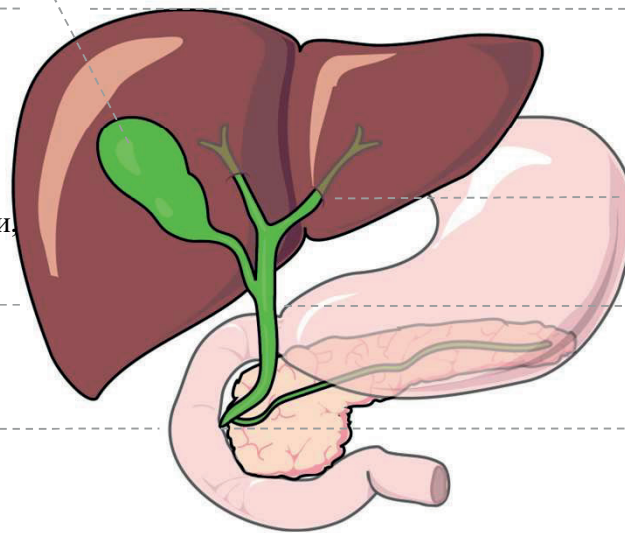
Холангиокарцинома:
Что это?

РАК ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

сегментарные
внутрипеченочные протоки

правый и левый долевые протоки,
общий печеночный проток

общий желчный проток
(холедох)



**ВНУТРИПЕЧЕНОЧНАЯ
ХОЛАНГИОКАРЦИНОМА**

**ВОРОТНАЯ
ХОЛАНГИОКАРЦИНОМА
(ОПУХОЛЬ КЛАЦКИНА)**

**ДИСТАЛЬНАЯ
ХОЛАНГИОКАРЦИНОМА**

ВНЕПЕЧЕНОЧНАЯ
ХОЛАНГИОКАРЦИНОМА

РАК ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ ИЛИ БИЛИАРНЫЙ РАК

Желчевыводящая система служит для транспортировки желчи из печени и желчного пузыря в кишечник. **Желчь** необходима для переваривания пищи. Она выделяется из клеток печени (гепатоцитов) в крошечные трубочки (желчные капилляры). Желчные капилляры собираются в мелкие желчные протоки, которые объединяются в более крупные **сегментарные желчные протоки** и затем в **левый и правый долевые печеночные желчные протоки**. Левый и правый долевые печеночные желчные протоки, как правило, выходят из печени, соединяются в **общий печеночный проток** в воротах печени. **Желчный пузырь** – резервуар, накапливающий желчь, который соединяется с желчевыводящей системой с помощью пузырьного протока. Пузырный проток и общий печеночный проток объединяются в **общий желчный проток (холедох)**.

В зависимости от того, в каком месте желчных протоков образуется рак, это может быть **внутрипеченочная, воротная** или **дистальная** холангиокарцинома. Воротная и дистальная формы вместе составляют внепеченочную холангиокарциному.

Другие названия воротной холангиокарциномы - **хиллярная, перихиллярная, гиллюзная** холангиокарцинома или **опухоль Клацкина**.

В некоторых случаях внутрипеченочная холангиокарцинома может иметь микроскопические признаки одновременно гепатоцеллюлярной карциномы (первичного рака печени, развивающегося из гепатоцитов – клеток печени) и холангиокарциномы (рака желчных протоков). Это **смешанная** или **комбинированная гепатохолангиокарцинома**.

Лекарственное лечение гепатохолангиокарциномы проводится по принципам лечения рака желчевыводящей системы.

Формирование опухоли может происходить разными способами:

- Инфильтрирующий (склерозирующий) тип – утолщение протоков без формирования очерченной опухолевой массы. Злокачественные клетки прорастают в стенках протоков.
- Нодулярный тип - опухоль формируется в виде узлового образования.
- Папиллярный тип – полипоидное образование, как «гриб», который своей ножкой прикрепляется к стенке протока.

Инфильтрирующий (склерозирующий) тип рака желчных протоков наиболее распространенный по частоте встречаемости и сложный с точки зрения хирургического удаления, забора ткани для диагностики, появления ранних симптомов заболевания.

Для постановки диагноза рака желчевыводящей системы важным является **морфологическое исследование** клеток опухоли под микроскопом: подтверждение наличия раковых клеток и их анализ патоморфологом.

При этом специфических маркеров для холангиокарциномы нет. Важное значение имеет исключение других видов рака опытным патоморфологом и оценка клинической картины (локализация, характер очагов).

- При отказе от хирургического вмешательства и планируемых других видах противоопухолевого лечения (лекарственного, лучевого и т.д.) проводится биопсия (забор клеток опухоли).
- Биопсия и морфологическая верификация не обязательны при планируемом хирургическом лечении, так как забор ткани опухоли для исследования будет выполнен в процессе операции.

СТАТИСТИКА

По оценкам экспертов ежегодно в России рак желчевыводящей системы диагностируют почти у 4,5 тыс. пациентов. Более половины случаев составляет воротная холангиокарцинома (опухоль Клацкина).

В мире заболеваемость составляет 1-2 чел. на 100 тыс. населения в год. В Азии этот вид рака встречается чаще, чем в Европе, за счет паразитарных инфекций желчных протоков. На северо-востоке Таиланда достигает 85 чел. на 100 тыс.

Рак желчевыводящей системы относится к редким видам рака. Редкие виды рака представляют собой серьезную проблему: часто уходит много времени с момента первых симптомов до постановки правильного диагноза, недостаточно информации, знаний, опыта и специалистов.

ФАКТОРЫ РИСКА

Холангиокарцинома:
Причины



- Первичный склерозирующий холангит: хроническое воспаление желчных протоков.
- Заражение паразитами: печеночными сосальщиками, чаще в азиатских странах, где едят сырую или плохо приготовленную рыбу, зараженную крошечными паразитическими червями.
- Камни в желчных протоках и желчном пузыре. Камни в протоках идентичны камням в желчном пузыре, но намного меньше. Камни могут приводить к воспалению, что увеличивает риск возникновения рака.
- Редкие заболевания печени и желчных протоков: поликистоз печени и болезнь Кароли (наследственное заболевание, которое характеризуется кистозным расширением внутрипеченочных желчных протоков).
- Воспалительные заболевания кишечника: язвенный колит и болезнь Крона.
- Кисты холедоха (общего желчного протока) - заполненные желчью мешковидные структуры, которые соединены с общим желчным протоком, редкая врожденная аномалия.
- Цирроз печени - состояние, при котором печень нормально не функционирует из-за хронического разрушения, представляющего собой замещение нормальной ткани печени рубцовой тканью.
- Хронические вирусные гепатиты В и С, ожирение, сахарный диабет, курение, алкоголь.

СИМПТОМЫ

Рак желчевыводящей системы не имеет специфических ранних симптомов.

Часто проявляется на поздних стадиях и даже тогда **симптомы схожи с симптомами других состояний:**



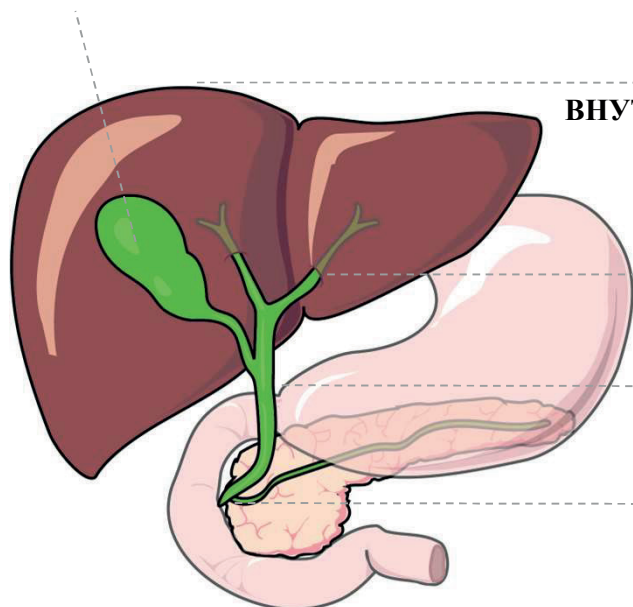
Холангиокарцинома:
Признаки и симптомы



Симптомы могут отличаться в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, размера и местоположения злокачественных образований:

РАК ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ:

- боль в правом подреберье
- часто на фоне желчекаменной болезни, поэтому симптомы хронического холецистита (воспаления желчного пузыря), может быть обнаружен в результате холецистэктомии (удаления желчного пузыря)



ВНУТРИПЕЧЕНОЧНАЯ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМА:

дискомфорт, боль в животе
желтуха возникает редко
нет симптомов даже на поздних стадиях

ВОРОТНАЯ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМА:

механическая желтуха, кожный зуд

ДИСТАЛЬНАЯ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМА:

механическая желтуха, потемнение мочи, кожный зуд



Холангиокарцинома:
Диагностика

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Для определения стадии рака желчевыводящей системы используется **система TNM**, которая основана на трех ключевых элементах:

- **Первичная опухоль («Т» от *tumor* – опухоль):** как сильно разрослась опухоль, распространился ли рак на близлежащие структуры и органы?
- **Регионарные (близлежащие) лимфатические узлы («N» от *node* – узел)** распространился ли рак на близлежащие лимфатические узлы?
- **Отдаленные метастазы («M» от *metastasis* - метастаз):** распространился ли рак на отдаленные лимфатические узлы или органы такие, как кости, легкие или брюшину (слизистую оболочку брюшной полости)?

Цифры после T, N и M - это более подробная информация о каждом из этих элементов. Чем выше число, тем более распространенный злокачественный процесс имеет место. После определения T, N и M информация по ним группируется и определяется стадия в целом.

СТЕПЕНЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ G

По результатам гистологического исследования опухоли под микроскопом врачом патоморфологом устанавливается степень дифференцировки – Grade (G).

Главными критериями для установления степени дифференцировки (G) являются архитектурные особенности, то есть способность клеток опухоли к формированию определенных структур, и признаки цитологической атипии, то есть степень отличия клеток опухоли от нормальных компартментов (в данном случае билиарного эпителия).

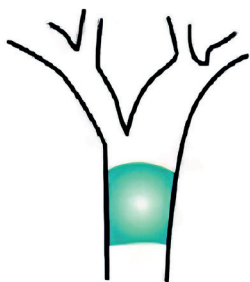
- **G1** - высокодифференцированная
- **G2** - умеренно дифференцированная
- **G3** - низкодифференцированная
- **G4** - недифференцированная
- **Gx** - степень дифференцировки не может быть оценена

Чем ниже дифференцировка (больше цифра у G), тем быстрее делятся клетки и растет опухоль, тем агрессивнее злокачественный процесс у пациента.

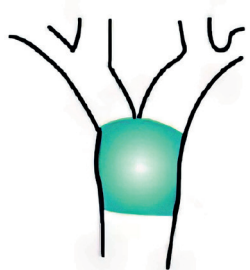
Разделение заболевания на **нераспространенный, местнораспространенный** или **метастатический процесс** является важным для выбора тактики лечения.

КЛАССИФИКАЦИЯ Bismuth-Corlette ДЛЯ ОПУХОЛИ КЛАЦКИНА

Классификация Bismuth-Corlette подразделяет опухоли Клацкина на четыре типа в зависимости от поражения желчных протоков:



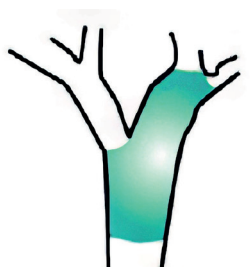
- **Тип I** – опухоль общего печеночного протока



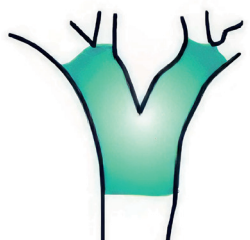
- **Тип II** – опухоль общего печеночного протока и в месте слияния общего печеночного и долевых протоков



- **Тип IIIa** – опухоль общего печеночного протока, правого долевого протока и в месте слияния общего печеночного и долевых протоков



- **Тип IIIb** – опухоль общего печеночного протока, левого долевого протока и в месте слияния общего печеночного и долевых протоков

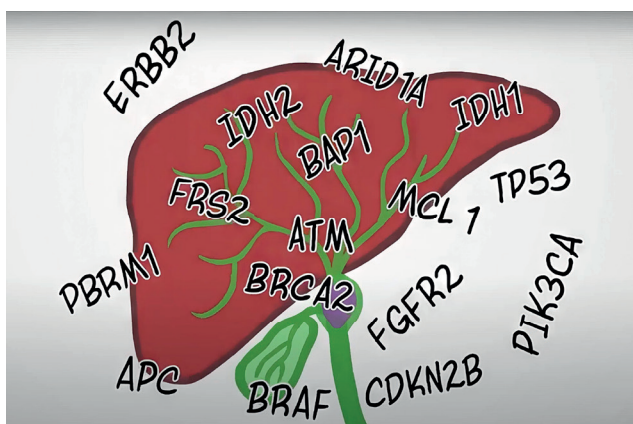


- **Тип IV** – опухоль общего печеночного протока, обоих долевых протоков и в месте слияния общего печеночного и долевых протоков

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Злокачественная клетка – «сломанная» клетка на генетическом уровне, клетка с молекулярными нарушениями, которая не была обнаружена иммунной системой и имеет возможность бесконтрольно делиться. Молекулярные нарушения помогают клетке ускользать от иммунного надзора. «Поломки» в клетке могут быть наследственными или приобретенными в течение жизни, в результате воздействия вредных факторов или по другим причинам.

Молекулярное тестирование опухоли, т.е. выявление молекулярных нарушений опухоли, дает информацию об особенностях опухоли конкретного пациента (молекулярный «паспорт» или «портрет» опухоли), позволяет понять поведение опухоли и попытаться подобрать лечение «точно в цель».



Рак желчевыводящей системы отличается **многообразием молекулярных нарушений**, являющихся потенциальными мишенями для молекулярно-направленного лечения: таргетной или иммунотерапии.

Они включают изменения в генах: IDH1/2, FGFR2, HER2 (ERBB2), BRAF, PIK3CA, BRCA1/2, NTRK, EGFR, ALK, ROS1, MEK, RET, NTRK и других.

Выявленные микросателлитная нестабильность и высокая мутационная нагрузка по результатам молекулярного тестирования опухоли могут обуславливать наличие показаний для иммунотерапии.

Внутри-, внепеченочная холангиокарцинома и рак желчного пузыря отличаются по характеру молекулярных нарушений. Так, например,

- ✓ наиболее успешные в научном плане поломки в генах IDH1/2 и FGFR2 типичны для внутривнутрипеченочной холангиокарциномы,
- ✓ мутации в KRAS, препараты для которых только на стадии клинических исследований, чаще встречаются при внепеченочной холангиокарциноме,
- ✓ нарушения в гене HER2 (ERBB2) - чаще при раке желчного пузыря.

Молекулярное тестирование **ВАЖНО** инициировать **в момент постановки диагноза**, чтобы пациент и доктор знали об особенностях опухоли пациента и возможных вариантах лечения.



Мультфильм «Молекулярное профилирование при холангиокарциноме: мутации имеют значение»

МЕТОДЫ

МОЛЕКУЛЯРНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ОПУХОЛИ

для поиска мишеней таргетной и иммунотерапии:

- **ИГХ (иммуногистохимический)**

позволяет оценить количество (экспрессию) белка, который регулируется конкретным геном. Гиперэкспрессия белка говорит о поломке гена, которая возможно является причиной роста опухоли у пациента.

- **FISH тест (флуоресцентная гибридизация in situ)**

позволяет оценить количество копий и транслокации генов. Увеличение количества копий или транслокации – поломки, которые возможно являются причиной роста опухоли у пациента.

- **ПЦР (полимеразная цепная реакция)**

позволяет исследовать весь ген и искать конкретную поломку, которая возможно является причиной роста опухоли у пациента.

- **Секвенирование по Сенгеру**

позволяет искать поломку во фрагменте (определенном участке) гена, которая возможно является причиной роста опухоли у пациента.

- **NGS (секвенирование нового поколения)**

позволяет исследовать одновременно много генов, имеющих отношение к раку, и искать много поломок, какие-то из которых возможно являются причиной роста опухоли у пациента. Исследование десятков или сотен таких генов методом NGS называется комплексное геномное профилирование опухоли.

Комплексное геномное профилирование опухоли рекомендовано Европейским обществом медицинской онкологии при холангиокарциноме и включено в Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии как вариант диагностического исследования при раке желчевыводящей системы для назначения молекулярно-направленного лечения. Комплексное геномное профилирование опухоли не включено в программу обязательного медицинского страхования в России, но оно может быть выполнено по инициативе пациента и рекомендации врача.

Предпочтительным биоматериалом для молекулярного тестирования является ткань опухоли в парафиновом блоке. Когда ее недостаточно или она не подходит по качеству, а новую ткань опухоли получить невозможно, для тестирования могут быть использованы кровь или асцитическая жидкость.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ОЧАГОВ И ДОСТУП

При раке желчевыводящей системы важно знать не только что это: внутривенечная, воротная, дистальная холангиокарцинома или рак желчного пузыря, поскольку опухоли имеют морфологические и молекулярные особенности, но и **локализацию (нахождение) очагов**.

Локализация **внутри печени, в воротах печени** или **вне печени** будет определять доступ к очагам, разные возможности для малоинвазивных локальных методов противоопухолевого лечения или разрешения механической желтухи (восстановления оттока желчи).

Виды доступа:

- **Чрескожный** или **чрескожный чреспеченочный (антеградный)**: с помощью тонкой иглы врач делает прокол в брюшной стенке.
- **Эндоскопический доступ (ретроградный)**: внешне напоминает гастроскопию, врач вводит пациенту в ротовую полость гибкую длинную трубку (эндоскоп), достигает двенадцатиперстной кишки, находит отверстие, через которое в кишку впадает общий желчный проток (холедох), далее через общий желчный проток доходит эндоскопом до опухоли.
- **Трансартериальный (внутриартериальный)**: для доставки разрушающего воздействия на опухоль используются артерии и кровеносные сосуды.

Для визуального контроля врач использует рентген или ультразвук.

ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Рак желчевыводящей системы требует совместных усилий врачей разных специальностей для лечения и ведения пациента.

Мультидисциплинарная команда - консилиум врачей, включая хирурга, химиотерапевта, врача по рентгенэндоваскулярным методам, радиотерапевта (лучевого терапевта), эндоскописта, молекулярного биолога опухоли, патоморфолога, специалиста лучевой диагностики, гастроэнтеролога, гепатолога.

В реальности эксперты в своей области, доктора со знаниями и опытом диагностики и лечения пациентов с диагнозом рак желчевыводящей системы могут работать **в разных медицинских учреждениях.**

ВАЖНО ПОЛУЧАТЬ ВТОРОЕ МНЕНИЕ: в начале пути и на каждом этапе, когда возникают вопросы или смена тактики лечения. Не бояться самостоятельно обращаться к узким специалистам. Второе мнение, включая телемедицинскую консультацию, может добавить информации и уверенности в выбранном плане лечения.

Варианты лечения: хирургическое, лучевая терапия, малоинвазивные локальные методы, химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия. Таргетная и иммунотерапия называются молекулярно-направленное лечение.

Выбор лечения зависит от размера и местоположения опухоли, можно ли удалить опухоль хирургическим путем, от распространенности злокачественного процесса, общего состояния пациента, ожидаемых побочных эффектов от лечения, шансов на излечение, продление жизни или облегчение симптомов.

При раке желчевыводящей системы хирургическая операция по удалению опухоли является **основным методом лечения.**

В зависимости от того планируется или нет хирургическая операция по удалению опухоли, другие методы лечения могут иметь уточнение в названии:

- **Неoadьювантное:** проводится ДО хирургической операции, цель – уменьшить размеры злокачественного образования или достигнуть его полного регресса, чтобы облегчить проведение хирургической операции.
- **Адьювантное:** проводится ПОСЛЕ хирургической операции, цель – уничтожить злокачественные клетки, которые возможно остались в организме пациента.
- **Паллиативное:** хирургическая операция невозможна, цель - облегчить симптомы болезни, продлить и улучшить качество жизни пациента.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическая операция остается единственным методом, способным излечить пациента с раком желчевыводящей системы.

Важнейшим фактором послеоперационного прогноза выживаемости является полное удаление ткани опухоли из организма. Поэтому хирургическая операция выполняется тогда, когда по снимкам томографии (компьютерной, магнитно-резонансной, позитронно-эмиссионной совмещенной с компьютерной) есть хорошие шансы, что опухоль смогут удалить полностью.

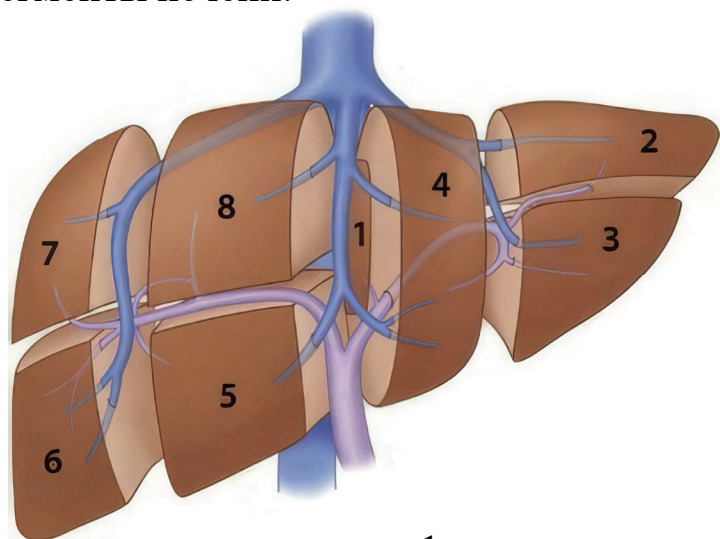
Хирурги, которые выполняют удаление опухоли при раке желчевыводящей системы называются абдоминальными. Учитывая редкость и сложность диагноза, вам желательно найти **абдоминального хирурга** со специализацией в **гепатопанкреатобилиарной хирургии** (печень, поджелудочная железа, желчные протоки).

Резекция выполняется с учетом границ сегментов и долей печени, что существенно снижает нагрузку на орган и кровопотери.

- **Сегментэктомия** – удаление одного или нескольких сегментов печени.
- **Гемигепатэктомия** – удаление доли печени (правой или левой).
- **Расширенная гемигепатэктомия** – удаление доли печени с одним или двумя соседними сегментами.

К сожалению, только небольшое количество случаев злокачественных опухолей рака желчных протоков являются резектабельными на момент их обнаружения.

Сегменты печени:



хвостатая доля: 1 сегмент
правая доля: 5,6,7,8 сегменты
левая доля: 2,3,4 сегменты



Видео о хирургическом лечении при холангиокарциноме в формате интервью с экспертом

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

В отдельных случаях на ранней стадии нерезектабельной опухоли внутрипеченочной холангиокарциномы и при воротной холангиокарциноме возможно удаление печени и желчных протоков с последующей трансплантацией донорской печени.

Подобная операция может дать шанс на излечение.

В последние годы в мире отмечен прогресс в трансплантации печени при воротной холангиокарциноме после проведения неoadьювантной терапии, включающей комбинацию малоинвазивных локальных методов противоопухолевого лечения с химиотерапией, а также на ранних стадиях внутрипеченочной холангиокарциномы.

ПРОТОКОЛ РНЦРХТ ГРАНОВА

В России зарегистрирован и действует Протокол ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ, в соответствии с которым трансплантация печени при нерезектабельной воротной холангиокарциноме проводится:

- с учетом тщательного отбора пациентов согласно жестким критериям включения и исключения,
- с оценкой метастатического поражения лимфатических узлов и внепеченочного распространения,
- после эффективного комбинированного неoadьювантного лечения,
- наличием контроля острого холангита.



Видео о Протоколе РНЦРХТ Гранова в формате интервью с экспертом

Трансплантация печени является серьезной операцией с потенциальными рисками (кровотечение, инфекция, осложнения от анестезии и т.д.).

Людям, перенесшим трансплантацию печени, необходимо пожизненно принимать лекарства, помогающие подавить работу иммунной системы (иммуносупрессоры) и предотвратить отторжение нового органа.

Иммуносупрессоры имеют риски и побочные эффекты. Но самое главное, иммуносупрессия увеличивает риск опухолевого прогрессирования, может привести к быстрой гибели пациента, к развитию другого вида рака.

Цель Протокола РНЦРХТ Гранова – радикальное хирургическое лечение: трансплантация печени или резекция печени и опухоли.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Лучевая терапия - лечение лучами или частицами высокой энергии, которые разрушают раковые клетки. Лечение похоже на рентген, но облучение интенсивнее. При **наружной (внешней) дистанционной лучевой терапии источник излучения (аппарат) находится на расстоянии от облучаемой поверхности (опухоли) и тела пациента**. Процедура безболезненна. Перед началом врачи-радиотерапевты (лучевые терапевты) проводят измерения и разметку, чтобы определить углы для наведения лучей и дозу излучения. Каждая процедура длится несколько минут и занимает меньше времени, чем подготовка к ней (организация правильного положения тела пациента).

Аппараты для наружной (внешней) дистанционной лучевой терапии:

- **Трехмерная конформная лучевая терапия (3D-CRT - three-dimensional conformal radiation therapy):** формируется трехмерная область облучения, которая стремится повторить форму опухоли. Пучки излучения идут с нескольких направлений. Более точное наведение пучка излучения снижает вероятность повреждения здоровых тканей рядом с опухолью.
- **Лучевая терапия с модуляцией интенсивности пучка (IMRT - intensity-modulated radiation therapy):** Усовершенствованная форма трехмерной конформной лучевой терапии (3D-CRT), использует управляемую компьютером машину, которая перемещается вокруг пациента в процессе лучевой терапии. Каждый пучок излучения разбивается на множество отдельных сегментов. Кроме формирования сегментов пучков излучения и наведения их на желчные протоки под несколькими углами, может быть отрегулирована интенсивность (сила) излучения в пределах каждого сегмента. Все это позволяет еще больше снизить лучевую нагрузку на здоровые ткани рядом с опухолью, а в области злокачественных очагов доставлять более высокую дозу излучения.
- **Стереотаксическая лучевая терапия тела (SBRT - stereotactic body radiotherapy)** использует методы трехмерной конформной лучевой терапии (3D-CRT) и лучевой терапии с модуляцией интенсивности пучка (IMRT), но обеспечивает облучение за меньшее количество сеансов.

Лучевая терапия нередко **комбинируется с лекарственным лечением**, может проводиться как **на первичный очаг**, так и **на метастазы**. Лучевая терапия может применяться для **лечения болевого синдрома** и прогрессирования **метастатического процесса костей** при онкологических заболеваниях.

Малоинвазивные методы, использующие лучевую энергию для борьбы с опухолью:

- ✓ **радиоэмболизация** (источник излучения внутри кровеносных сосудов),
- ✓ **внутрипротоковая брахитерапия** (источник излучения внутри желчных протоков).

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ЛОКАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

Если радикальное лечение (удаление опухоли) невозможно, на помощь могут прийти **малоинвазивные локальные методы противоопухолевого лечения**. Методы, призванные оказать разрушающее действие на опухоль при минимальном вторжении в тело пациента.

Другое название малоинвазивных методов лечения – **локорегионарная, локорегиональная** или **местная** терапия. Методы в зависимости от доступа:

ВНУТРИСОСУДИСТЫЕ (*трансартериальный доступ*)

- **химиоинфузия** – введение химиотерапевтического препарата в опухоль, используя печеночную артерию для транспортировки
- **эмболизация** – введение частиц в кровеносные сосуды опухоли, которые блокируют кровоснабжение (питание) опухоли и ведут к ее гибели
- **химиоэмболизация** сочетает эффекты химиоинфузии и эмболизации
- **радиоэмболизация** – введение частиц, излучающих радиоактивную энергию в кровеносные сосуды опухоли (вариант лучевой терапии)

ВНЕСОСУДИСТЫЕ (*чрескожный чреспеченочный или эндоскопический доступ*)

- **фотодинамическая терапия** – введение внутривенно фоточувствительного препарата и его активация лазерным облучением опухоли
- **брахитерапия** – лучевая терапия, при которой источник излучения находится внутри желчных протоков
- **абляция (радиочастотная, лазерная, ультразвуковая, микроволновая, криоабляция)** – разрушение опухоли очень высокой или очень низкой температурой, которая достигается внутри опухоли определенной энергией



Серия из 7 видео о малоинвазивных методах противоопухолевого лечения в формате интервью с экспертом



Видео, в котором эксперт рассказывает об эндобилиарной радиочастотной абляции

Малоинвазивные локальные методы противоопухолевого лечения могут комбинироваться с системной лекарственной терапией (химиотерапией, таргетной, иммунотерапией, комбинацией химиотерапии и иммунотерапии) и быть самостоятельным вариантом лечения.

КОМБИНАЦИЯ

ХИМИОТЕРАПИИ И ИММУНОТЕРАПИИ

В России и в мире комбинация иммунотерапии (пембролизумаб или дурвалумаб) и химиотерапии гемцитабин + цисплатин признана **ПРИОРИТЕТНОЙ ПЕРВОЙ ЛИНИЕЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ** при местнораспространенном нерезектабельном (опухоль невозможно удалить хирургическим путем) или метастатическом раке желчевыводящей системы.

Результаты двух международных клинических исследований показали, что добавление иммунотерапии к химиотерапии приводит к **увеличению общей выживаемости:**

- В 2023 году опубликованы результаты KEYNOTE-966 третьей фазы, в котором исследовали комбинацию иммуноонкологического препарата PD-1 ингибитора пембролизумаб с химиотерапией гемцитабин + цисплатин.
- В 2022 году опубликованы результаты TOPAZ-1 третьей фазы, в котором исследовали комбинацию иммуноонкологического препарата PD-L1 ингибитора дурвалумаб с химиотерапией гемцитабин + цисплатин.

Для назначения иммунотерапии в комбинации с химиотерапией **диагностика биомаркеров, связанных с иммунотерапией, не требуется!** Пембролизумаб или дурвалумаб могут быть использованы в сочетании с комбинацией гемцитабин + цисплатин при местнораспространенном нерезектабельном или метастатическом раке желчевыводящей системы **независимо** от экспрессии PD-1 / PD-L1, уровня микросателлитной нестабильности и мутационной нагрузки.

Иммунотерапия в онкологии – попытка заставить иммунную систему бороться со злокачественной опухолью. Существует риск, что в ответ иммунитет проявит излишнюю активность и начнет атаковать здоровые клетки. Основной профиль побочных явлений в иммунотерапии - **аутоиммунные реакции. Первые симптомы могут быть минимальны, но очень важно обращать на них внимание.**

ВАЖНО ! Чем больше опыт применения иммунотерапии у доктора и медицинского учреждения, где пациент проходит лечение, тем больше шанс распознать аутоиммунные реакции в самом начале, купировать эти реакции (такая возможность есть) и **не «сойти» с основного лечения** из-за иммуноопосредованных нежелательных явлений.

СИСТЕМНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

Системная химиотерапия - введение препаратов **через вену (внутривенно)** или **перорально (через рот путем проглатывания)**.

Препараты попадают в кровоток, распространяются по всему организму, что важно, если злокачественные клетки распространились на органы за пределами желчных протоков. «Системная» значит воздействует на все участки тела.

При раке желчевыводящей системы в качестве химиотерапии (одинаковый стандарт во всем мире) используются:

- гемцитабин,
- препараты платины (цисплатин, оксалиплатин),
- наб-паклитаксел,
- фторпиримидины (5-фторурацил, капецитабин),
- иринотекан.

это цитостатики, препараты, воздействующие на быстро делящиеся клетки, включая злокачественные («цито» - «клетка», «статик» - «остановка»)

Два и более препаратов могут комбинироваться для большей эффективности: схемы GemCis, GemOx, FOLFOX, FOLFIRI, GemCap, FOLFIRINOX.

Химиотерапия не очень эффективна против рака желчевыводящей системы. Природа места возникновения рака (желчного эпителия) определяет устойчивость к химиотерапии.

Но химиотерапия может:

- замедлить рост очагов, дать время на молекулярное тестирование опухоли и поиски других вариантов лечения,
- как неоадьювантное лечение (до хирургической операции) уменьшить размеры очага (сжать) и облегчить проведение хирургической операции,
- уменьшить размеры очагов и облегчить симптомы (боль, механическую желтуху), улучшить качество жизни пациента,
- и, самое главное, продлить жизнь пациента.

Химиотерапию назначают циклами (как правило, раз в 3-4 недели): после периода лечения следует период отдыха, чтобы организм восстановился.



ВАЖНО! при фторпиримидинах (5-фторурацил, капецитабин)

Побочные эффекты цитостатической химиотерапии связаны с поражением всех быстро делящихся тканей: волосяных фолликулов, слизистой желудочно-кишечного тракта, кроветворной системы. Отсюда выпадение волос, язвы во рту, потеря аппетита, диарея, запор, повреждение нервов (нейропатия), повышенный риск инфекций, синяки и кровотечения, утомляемость.

Регионарная химиотерапия: **химиоэмболизация** и **химиоинфузия** – введение цитостатиков точно в опухоль, используя **трансартериальный доступ** (см. малоинвазивные методы лечения)

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

В раковых клетках имеются мишени (молекулярные нарушения): белки, ферменты, рецепторы, отвечающие за рост и распространение опухоли.

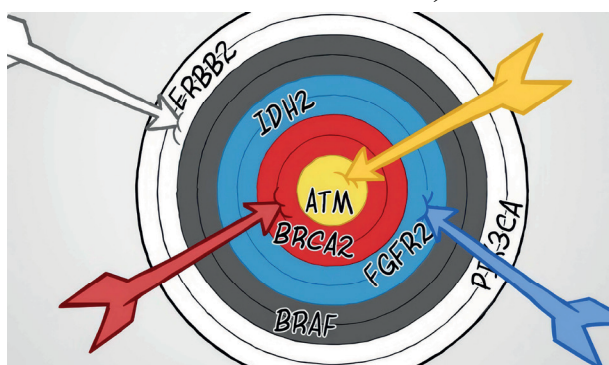
По мере того, как ученые-исследователи узнают больше об изменениях генов и белков в клетках, которые ведут к появлению злокачественной опухоли, развивается **таргетная терапия** («таргет» - «мишень»). Таргетная (молекулярно-направленная) терапия находит и атакует раковые клетки **«точно в цель»** по сравнению с химиотерапией. Таргетный препарат связывается с молекулярным нарушением, обнаруженным в опухоли:

- часто работает, когда стандартная химиотерапия не действует,
- системное воздействие меньше, поэтому меньше побочных эффектов.

При выявлении в опухоли мутации гена BRAF V600E врачи-онкологи могут рекомендовать комбинации ингибиторов киназ BRAF и MEK; при амплификации / гипер-экспрессии HER2 - анти-HER2 препараты; при опухолях, несущих транслокации NTRK - ларотректиниб и энтректиниб. В рекомендации международных профессиональных сообществ уже внесены для транслокаций / слияний FGFR сразу два препарата – пемигатиниб* и футибатиниб*, а также ивосидениб* при мутации IDH1 и селперкатиниб* при транслокациях RET. Существуют результаты клинических исследований, показывающие эффективность эрдафитиниб при холангиокарциноме и других солидных опухолях с поломками в генах FGFR, эрдафитиниб зарегистрирован в России (для лечения уротелиального рака).

Преимуществом в отношении показателей выживаемости обладает молекулярно-направленная терапия, назначенная на основании найденных мишеней в опухоли. Однако эффективность таргетной терапии **в первой линии** лекарственного лечения при раке желчевыводящей системы исследуется, и в общем порядке таргетная терапия назначается, только начиная **со второй линии** лекарственного лечения.

Применение таргетной терапии в первой линии оправдано только у пациентов с низким функциональным статусом и противопоказаниями к химиотерапии при выявленной мишени для соответствующего таргетного препарата с высоким уровнем объективного ответа (например, анти-BRAF, анти-HER2, анти-FGFR, анти-RET, анти-IDH1/2).



Мультфильм «Таргетная терапия»

* - препарат не зарегистрирован в РФ; назначение лекарственного препарата вне регистрационного удостоверения называется off-label

ИММУНОТЕРАПИЯ

Иммунотерапия не пытается сама уничтожить раковые клетки.

Ее цель восстановить работу иммунной системы пациента, направленную на уничтожение раковых клеток и заставить иммунную систему бороться с раком.

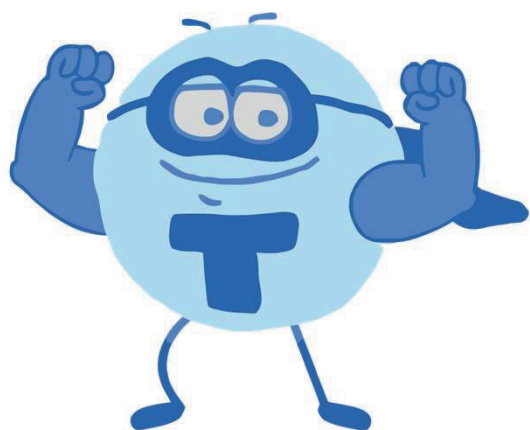
Выявление следующих мишеней (молекулярных нарушений) в опухоли является показанием для назначения иммунотерапии:

- **MSI-H** (сокр. от **H**igh levels of **M**icro**S**atellite **I**nstability) - высокий уровень микросателлитной нестабильности или **dMMR** (сокр. от **d**eficient **M**is**M**atch **R**epair) - генетические дефекты в системе исправления ошибок клетки.
Речь идет о наличии генетических изменений в клетке, которые мешают способности клетки к самовосстановлению, исправлению ошибок в процессе деления, ошибки могут быть причиной появления рака, но накопление их количества делает раковую клетку видимой для иммунитета.
- **TMB-H** (сокр. от **T**umor **M**utational **B**urden-**H**igh) - высокая мутационная нагрузка, когда в опухоли очень много молекулярных нарушений.

При иммунотерапии существует риск, что в ответ иммунитет проявит излишнюю активность и начнет атаковать здоровые клетки.

Основной профиль побочных явлений в иммунотерапии - **аутоиммунные реакции**. Первые симптомы могут быть минимальны, но очень важно обращать на них внимание.

ВАЖНО! Чем больше опыт применения иммунотерапии у доктора и медицинского учреждения, где пациент проходит лечение, тем больше шанс распознать аутоиммунные реакции в самом начале, купировать эти реакции (такая возможность есть) и **не «сойти» с основного лечения** из-за иммуноопосредованных нежелательных явлений.



Мультфильмы
«Иммунотерапия
в онкологии»



«Понять свой отчет по
результатам тестирования
биомаркеров»

МЕХАНИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА, СТЕНТИРОВАНИЕ, ДРЕНИРОВАНИЕ

Механическая желтуха - состояние, с которым сталкиваются большинство пациентов с раком желчевыводящей системы. Проявлениями заболевания являются пожелтение склер, кожи, зуд, потемнение мочи, посветление кала.

Причины механической желтухи могут быть разные, но при раке желчевыводящей системы механическая желтуха в большинстве случаев связана с **блокировкой желчных протоков** опухолью.

Желчь, вырабатываемая печенью, не поступает в 12-перстную кишку, как это должно быть, повышается билирубин в крови, начинается интоксикация организма, которая заявляет о себе желтухой.

Билирубин – желчный пигмент (именно он дает желтый цвет), один из главных компонентов желчи, токсичный продукт распада гемоглобина. При блокировке оттока желчи из организма он попадает в кровь (в норме этого не должно быть).

**МЕХАНИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА ТРЕБУЕТ
НЕЗАМЕДЛИТЕЛЬНЫХ ДЕЙСТВИЙ !
НЕ НАДО НАДЕЯТЬСЯ, ЧТО ВСЕ ПРОЙДЕТ САМО СОБОЙ !**

Если не устранить блокировку протоков и не восстановить отток желчи, общее состояние пациента будет быстро ухудшаться и человек погибнет.

Для диагностики механической желтухи используют:

- биохимический анализ крови, в первую очередь анализ билирубина,
- УЗИ-диагностику,
- магнитно-резонансную панкреатохолангиографию (МРПХГ).

МРПХГ – МРТ сканирование панкреатических, вне- и внутрипеченочных желчных протоков. Метод основан на визуализации жидкого содержимого в желчных и панкреатических протоках. Основным признаком механической желтухи является расширение желчных протоков.

Для восстановления оттока желчи выполняются:

- ✓ **Стентирование желчных протоков:** устанавливают стент (трубочку с сетчатой стенкой из металла или пластика), который поддерживает просвет протока и обеспечивает отток желчи.
- ✓ **Дренирование желчных протоков:** устанавливают дренажную трубочку для оттока желчи в 12-перстную кишку или наружу в желчеприемник (мешок).

Механическую желтуху следует отличать от паренхиматозной, когда сама паренхима (ткань) печени повреждена и не справляется с отведением желчи.

УХОД ЗА ДРЕНАЖАМИ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

Одним из методов борьбы с механической желтухой является **дренирование желчных протоков**. При дренировании в желчные протоки устанавливают дренажную трубку для оттока желчи. Если дренирование наружное или наружно-внутреннее, то второй конец дренажной трубки, установленной в желчные протоки, выводят наружу и подсоединяют к ней желчеприемник (дренажный мешок).

- **При наружном дренировании** конец дренажной трубки в желчном протоке не проходит за место блокировки и вся желчь выводится наружу в дренажный мешок.
- **При наружно-внутреннем дренировании** дренажная трубка, установленная в желчные протоки длиннее, она обходит место блокировки и выводит желчь в двенадцатиперстную кишку. Таким образом часть желчи выводится наружу в дренажный мешок, а часть поступает в двенадцатиперстную кишку. **При закрытом наружно-внутреннем дренаже** вся желчь должна поступать в двенадцатиперстную кишку.

ВНИМАНИЕ ! Дренажи требуют **обязательного ухода** для снижения риска инфекций, воспаления желчных протоков, повторной механической желтухи.

Понимание того, какой установлен дренаж (наружный или наружно-внутренний) – **ВАЖНЫЙ МОМЕНТ**, поскольку влияет на уход за дренажом. Информацию о виде установленного дренажа можно получить у врача или посмотреть в выписке после госпитализации по поводу дренирования.

Уход за дренажами желчных протоков необходимо **ОБСУДИТЬ С ВРАЧОМ** после установки дренажей. Ряд индивидуальных особенностей влияет на уход за дренажами у конкретного пациента (вид дренирования, размер и диаметр желчных протоков, где установлен дренаж, требуемое количество жидкости для промывания, движение поршня шприца при промывании и т.д.).

В случае вопросов, обязательно задайте их врачу!



Информация в помощь по уходу, если что-то забыли из обсуждения с врачом или не было озвучено

ЧТО ЗНАЧИТ «ПАЛЛИАТИВНОЕ»

В большинстве случаев рак желчевыводящей системы выявляется, когда носит распространенный процесс и опухоль удалить невозможно. Даже после радикально выполненных операций болезнь часто возвращается.

Химиотерапия, иммунотерапия, таргетная терапия, хирургия, лучевая, малоинвазивные локальные методы выполняются пациентам с распространенным заболеванием и нередко позволяют контролировать злокачественный процесс, уменьшить симптомы заболевания, при текущих достижениях науки продлить жизнь, надеяться на отсутствие прогрессирования и достижение статуса «без признаков заболевания».

Задача паллиативной помощи – облегчить симптомы заболевания, продлить и улучшить качества жизни пациента, позволить пациенту жить комфортно физически и психологически до самых последних дней.

Паллиативный (лат. *pallium*) означает *плащ, покров, покрывало*, то есть симптомы заболевания как бы «покрываются» разными видами лечения.

Согласно ПОЛОЖЕНИЮ ОБ ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (Приказ Минздрава России N 345н, Минтруда России N 372н от 31.05.2019) паллиативная медицинская помощь оказывается пациентам с метастатическими злокачественными новообразованиями (наличие метастатических поражений центральной нервной системы, печени, легких) в терминальной стадии заболевания при исчерпанном ответе на специализированную терапию или наличии противопоказаний к ее проведению; наличии боли и других тяжелых проявлений заболевания; необходимости проведения симптоматического лечения и обеспечения ухода при оказании медицинской помощи.

Паллиативную помощь оказывают стационарно - преимущественно специалистами ХОСПИСов и амбулаторно - выездной службой, которой могут воспользоваться пациенты, находясь дома.

Важно помнить, что у каждого больного есть шанс дождаться новых видов лечения.

ПОДГОТОВЛЕНО:

Зеленкова Наталья Анатольевна

директор Благотворительного фонда «ХОЛАНГИОКАРЦИНОМА»

ПОД РЕДАКЦИЕЙ (начало):

Базин Игорь Сергеевич

врач-химиотерапевт отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 с дневным стационаром, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, д.м.н.

Вахабова Юлия Вячеславовна

врач-химиотерапевт, ведущий клинический онколог Института онкологии Европейского медицинского центра, к.м.н.

Гранов Дмитрий Анатольевич

врач-хирург, научный руководитель ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ, заведующий кафедрой радиологии и хирургических технологий ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова МЗ РФ, академик РАН, профессор, дважды лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, д.м.н.

Имянитов Евгений Наумович

врач-генетик, врач-онколог, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н.

Калинин Дмитрий Валерьевич

врач-патоморфолог, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ, к.м.н.

Коваленко Юрий Алексеевич

врач-хирург онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ, д.м.н.

Мешечкин Алексей Владимирович

врач-радиотерапевт, врач-онколог, отдел лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ, к.м.н.

ПОД РЕДАКЦИЕЙ (продолжение):

Моисеенко Андрей Викторович

врач рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения, врач-онколог, отдел интервенционной радиологии и оперативной хирургии ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ, к.м.н.

Мороз Екатерина Анатольевна

врач-патоморфолог патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, к.м.н.

Напольская Елена Викторовна

врач-онколог, химиотерапевт, главный врач ООО «Онкологический научный центр», врач-онколог ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Амбассадор Европейской Школы Онкологии в России

Поликарпов Алексей Александрович

врач рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения, врач-онколог, заслуженный врач России, главный научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ, д.м.н.

Семиглазова Татьяна Юрьевна

врач-онколог, химиотерапевт, заведующий научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ, член правления RUSSCO, профессор, д.м.н.

Тетерин Юрий Сергеевич

врач-эндоскопист, заведующий отделением эндоскопии и внутрисветной хирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», к.м.н.

Чжао Алексей Владимирович

врач-хирург, руководитель Хирургической клиники Европейского медицинского центра, главный научный сотрудник отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, профессор кафедры неотложной и общей хирургии им. профессора А.С. Ермолова ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, действительный член РАЕН и РИА, лауреат премий Правительства РФ в области науки и техники и премии города Москвы в области медицины, д.м.н.

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ ПРИ ПОДГОТОВКЕ:

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19.02.2021 N 116н (ред. от 24.01.2022) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях» (зарегистрировано в Минюсте России 01.04.2021 № 62964).
2. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 25.12.2023) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
3. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 20.01.2024) «Об обращении лекарственных средств».
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ и Министерства труда и социальной защиты РФ от 31.05.2019 N 345н / N 372н «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».
5. Клинические рекомендации: Рак желчевыводящей системы. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. Год утверждения: 2020. Пересмотр не позднее: 2022. Статус на момент выпуска брошюры (август 2024): действует.
6. Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 494–538.
7. Коллектив авторов под редакцией Чжао А.В. Холангиоцеллюлярная карцинома. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
8. Тилеубергенов И.И., Гранов Д.А., Шералиев А.Р., Жуйков В.Н., Гапбаров А.Ч., Поликарпов А.А. Способ лечения нерезектабельной гиллюсной холангиокарциномы. Патент RU 2755329 С2. Дата регистрации 15.09.2021.
9. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. 0923-7534/© 2020 European Society for Medical Oncology. Published by Elsevier Ltd.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Biliary Tract Cancers. Version 3.2023 — November 8, 2023.
11. NCCN Guidelines for Patients® Gallbladder and Bile Duct Cancers, 2023.

Благотворительный фонд «ХОЛАНГОКАРЦИНОМА»
выражает огромную признательность АО «Рош-Москва»
за финансовую поддержку выпуска данной брошюры

Информация предназначена для онкологических пациентов,
их близких и всех, кто находится в группе риска развития
рака. Информация в материале не заменит консультацию
специалиста здравоохранения, обратитесь к лечащему врачу



**ХОЛАНГИО
КАРЦИНОМА**

Благотворительный фонд

о фонде

УЗНАТЬ БОЛЬШЕ О РАКЕ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ:



<https://oncoliver.com/>



[youtube.com/@ONCOLIVER](https://www.youtube.com/@ONCOLIVER)



t.me/ONCOLIVER



vk.com/oncoliver



rutube.ru/u/oncoliver