

Злокачественные опухоли желчного пузыря (С23)

Эпидемиология и факторы риска. Молекулярно-генетические и биологические особенности. Патологическая анатомия и особенности клинического течения. Диагностика. Лечение

Эпидемиология и факторы риска злокачественных опухолей желчного пузыря

В России заболеваемость раком желчного пузыря среди мужчин — 1,4; среди женщин — 2,5 на 100 тыс. мужского и женского населения соответственно. Средний возраст заболевших: мужчин — 66 лет, женщин — 70,1 года. В 2018 г. в России рак желчного пузыря впервые диагностирован у 2890 больных, что составило 0,6 % всех больных с впервые выявленным злокачественным новообразованием.

Факторы риска развития рака желчного пузыря

1) Ведущий фактор риска — желчнокаменная болезнь (ЖКБ) продолжительностью более 5 лет, что отмечается в среднем у 72-79 % больных раком желчного пузыря. Метаплазия, дисплазия эпителия, сосочковая и аденоматозная пролиферация слизистой оболочки желчного пузыря нарастают по мере увеличения продолжительности желчнокаменной болезни. Считается, что конкременты диаметром более 3 см увеличивают риск развития рака желчного пузыря в 10 раз. При этом приблизительно у 40 % больных раком желчного пузыря холелитиаз имеет бессимптомный характер.

2) Пол. Заболеваемость раком желчного пузыря среди женщин в 2-5 раз выше, чем среди мужчин.

3) Возраст. Среди заболевших раком желчного пузыря 70 % — это лица старше 55 лет. Таким образом, основную группу повышенного риска заболевания составляют пожилые женщины, длительно страдающие ЖКБ.

4) Расовая принадлежность. У коренного населения (индейцев) Центральной и Южной Америки заболеваемость раком желчного пузыря в 2 раза выше, чем у белого населения.

5) Аномалии развития ВЖП. В частности, аномально высокое соединение общего желчного и главного панкреатического протоков. Считается, что развитие такого соустья связано с врожденной кистозной дилатацией желчных путей.

6) Первичный склерозирующий холангит сочетается с опухолями желчного пузыря у 13,7 % больных, из которых не менее чем у половины — рак желчного пузыря.

7) Аденоматозные полипы желчного пузыря в виде мелких, одиночных папиллярных образований солидной или кистозно-солидной структуры. Аденома желчного пузыря более 1 см часто подвергается малигнизации, что требует ее своевременного удаления.

8) Хронический холецистит. При хроническом холецистите на протяжении многих лет риск развития рака желчного пузыря достоверно возрастает.

9) Паразитарная инвазия (описторхоз, клонорхоз).

10) Неспецифический язвенный колит, сочетающийся у 10 – 15 % больных с первичным склерозирующим холангитом.

Среди всех первичных злокачественных опухолей желчного пузыря доля неэпителиальных злокачественных опухолей составляет всего 3 %. Лейомиосаркома, фиброзная гистиоцитома, гемангиоперицитома, карциносаркома, эмбриональная рабдомиосаркома, злокачественная тератома, ретикулосаркома, меланома, лимфома — крайне редко встречающиеся злокачественные неэпителиальные образования желчного пузыря. К концу 80-х XX в. сообщено всего о 140 наблюдениях с момента первого описания саркомы желчного пузыря в 1897 г. Как и рак желчного пузыря, неэпителиальные злокачественные опухоли чаще встречаются у женщин, но, в отличие от рака желчного пузыря, средний возраст заболевших — 45 лет. Фоновым заболеванием для некоторых неэпителиальных злокачественных опухолей таким считается ЖКБ. Среди больных с первичными злокачественными неэпителиальными опухолями желчного пузыря много лиц, перенесших ранее различные заболевания печени и желчных путей.

Статистические данные о нейроэндокринных опухолях (*APUDомы*) желчного пузыря в литературе отсутствуют. *APUDомы* желчного пузыря могут развиваться на фоне желчнокаменной болезни и гиперплазии слизистой желчного пузыря. В слизистой оболочке можно обнаружить увеличение числа АКТГ-реактивных клеток.

Патологическая анатомия и особенности клинического течения злокачественных опухолей желчного пузыря

Рак желчного пузыря

Гистологически рак желчного пузыря представлен следующими формами: *аденокарцинома*, плоскоклеточный рак, недифференцированный рак.

Клетки *аденокарциномы* в целом напоминают покровный эпителий слизистой оболочки желчного пузыря. Наиболее часто встречается *папиллярная аденокарцинома*. Для дифференцированных форм характерны крупные железистые структуры неправильной формы с вдающимися в их просвет сосочковыми разрастаниями. Сосочковые разрастания образованы фиброваскулярной стромой. Атипичный эпителий, покрывающий сосочковые разрастания, носит полиморфный характер с темными и удлинёнными ядрами. Для *низкодифференцированной аденокарциномы* характерны железистые структуры, образованные уродливыми клетками с базофильной цитоплазмой, гиперхромными ядрами, множеством митозов. Слизиобразование может быть незначительным или выраженным с формированием типичного коллоидного и перстневидно-клеточного рака. На долю *плоскоклеточного рака желчного пузыря* приходится 7% всех форм рака. Микроскопически представлен многослойными пластами клеток с явлениями вертикальной анизоморфности, ороговения отдельных клеток, выраженного клеточного полиморфизма. Плоскоклеточный рак желчного пузыря или аденокарцинома желчного пузыря с включением фокусов плоскоклеточного рака рассматривается как *низкодифференцированная* и высокозлокачественная опухоль. *Недифференцированный рак* встречается в 8-10% случаев рака *желчного пузыря*. Представлен двумя формами: мелкоклеточный и крупноклеточный. Максимально атипия и полиморфизм клеток характерны для крупноклеточного недифференцированного рака. Иммуногистохимические исследования, основанные на использовании моноклональных антицитокератиновых антител, позволяют обнаруживать метастазы рака желчного пузыря в лимфоузлах у 2,7% оперированных больных, когда световая микроскопия окрашенных гематоксилином и эозином препаратов метастазы не обнаруживает.

Лейомиосаркома желчного пузыря

Опухоль состоит из переплетающихся веретенообразных клеток с полиморфными и гиперхромными ядрами. Строма представлена сетью аргирофильных волокон. Много сосудов капиллярного или синусоидного типа.

Карциносаркома

Опухоль содержит много коллагена, плоскоклеточные элементы с выраженным полиморфизмом ядер. В краевых зонах веретенообразные клетки. В разрыхленных участках опухоли — мелкочаеистые ретикулиновые пучки со скоплением полигональных клеток. Могут присутствовать аденоматозные клетки.

Эмбриональная рабдомиосаркома желчного пузыря

Характерно наличие камбиального пласта в виде разнонаправленных пучков и скоплений компактно расположенных опухолевых клеток непосредственно под эпителием слизистой.

Злокачественная тератома

Гистологическое строение сложное, многообразное и определяется зародышевыми листками ткани, которая представлена в конкретной опухоли.

APUDомы

Чаще встречается карциноид. Опухоль состоит из солидных альвеол разной величины, которые отграничены от фиброзной стромы синусоидными капиллярами. Клетки альвеол относительно мелкие, умеренно полиморфные. Альвеолы чередуются с пластами клеток с уродливыми ядрами и многочисленными патологическими митозами. Контуры пластов

размыты. Микроскопически есть сходство с недифференцированным мелкоклеточным раком желчного пузыря. Во всех слоях стенки желчного пузыря отмечается очаговая лимфолейкоцитарная инфильтрация. Аргирофильная реакция по методу Паскуаля и аргентафинная по методу Массона-Гамперля в клетках опухоли отрицательные. При электронной микроскопии в опухолевых клетках обнаруживают гранулы нейросекреторного типа, с помощью иммуногистохимических исследований — серотонин, гастрин, панкреатин, хорионический гонадотропин, вазоинтестинальный пептид, виментин и др.

Формы рака желчного пузыря

Макроскопически выделяют три основные формы рака желчного пузыря:

- диффузно-инфильтративную;
- узловую;
- папиллярную.

Диффузно-инфильтративная форма рака желчного пузыря является самой частой. Стенка пузыря утолщена, ригидна, может быть бугристой. Желчный пузырь может быть резко увеличен, может быть уменьшен в размерах. При запущенных формах просвет пузыря не определяется. Опухоль легко распространяется на печень, элементы гепатодуоденальной связки, поперечную ободочную кишку и ее брыжейку, двенадцатиперстную кишку.

Узловая форма рака желчного пузыря редка. Опухоль растет в просвет пузыря или внепузырно.

Папиллярная форма рака желчного пузыря также является редкой. Опухоль представлена экзофитными папиллярными образованиями, растущими в просвет желчного пузыря.

Наиболее благоприятной *локализацией* рака является дно желчного пузыря, поскольку опухоль относительно долго бывает ограничена желчным пузырем. Прогностически худшей локализацией является шейка желчного пузыря (у 16,4 % больных). В этом случае опухоль рано инфильтрирует протоки и сосуды гепатодуоденальной связки, печень, органы панкреатодуоденальной области. Осложняется механической желтухой. Становится неоперабельной. Инвазия печени — характерная черта патологической анатомии рака желчного пузыря и отмечается по секционным данным у 88,6 % умерших больных, страдавших раком желчного пузыря. Распространению на печень способствует тесная связь между лимфоидной сетью печени и желчного пузыря. *Лимфогенное метастазирование рака желчного пузыря* — вначале поражаются лимфоузлы гепатодуоденальной связки, затем лимфоузлы вокруг головки поджелудочной железы (панкреатодуоденальные), далее лимфоузлы вокруг чревного ствола и верхних брыжеечных сосудов, парааортальные лимфоузлы. Парааортальные лимфоузлы могут быть поражены и без метастазов в лимфоузлах вокруг чревного ствола и верхней брыжеечной группы. Метастазы в лимфоузлах диагностируются по аутопсийным данным у 68,1 % умерших больных. Наряду с лимфогенным метастазированием, чрезвычайно характерные для рака желчного пузыря *метастазы в печени* отмечаются у 50-85 % больных. Чаще всего определяются множественные метастазы в обеих долях печени. Несколько реже диагностируются метастазы по брюшине, в брыжейке тонкой и поперечной ободочной кишки. Далее по частоте пораженных метастазами органов стоят легкие и плевра — от 4,8 до 34,3 % больных. При раке желчного пузыря *не редкость первичная множественность опухолевого поражения*: рак яичников, рак молочной железы, фолликулярный рак щитовидной железы.

Клиническое течение

В целом клиника рака желчного пузыря характеризуется отсутствием специфических признаков. Длительное время кроме признаков фонового заболевания желчного пузыря клинический осмотр ничего не выявляет. Поводом к углубленному обследованию больного, страдающего ЖКБ (особенно женщины старше 55 лет), должно быть изменение характера болей — они постепенно приобретают более стойкий неинтенсивный характер (сокращаются и затем полностью исчезают "светлые" промежутки без каких-либо

болевых ощущений в области желчного пузыря), ухудшение общего самочувствия, нарастание слабости, снижение аппетита.

Ряд синдромов и симптомов могут быть обусловлены осложнениями рака желчного пузыря:

- острый холецистит,
- гнойный холангит,
- абсцессы печени,
- подпеченочные абсцессы и др.

Особенности запущенных форм рака желчного пузыря:

- перфорация желчного пузыря является следствием распада опухоли и у 92 % больных приводит к смерти;
- механическая желтуха;
- толстокишечная непроходимость;
- дуоденальная непроходимость;
- пальпируемая опухоль.

И даже в редких случаях хирургического удаления такой опухоли, как правило, путем обширной комбинированной операции, отдаленный прогноз остается плохим. Все перенесшие операцию больные умирают от прогрессирования заболевания в виде множественных метастазов в печени, по брюшине, забрюшинных лимфоузлах

Клинико-анатомическая классификация рака желчного пузыря по TNM (7 редакция, 2009)

Критерий T:

T₁ — опухоль прорастает слизистую оболочку или мышечный слой стенки желчного пузыря;

T_{1a} — опухоль ограничена слизистой оболочкой;

T_{1b} — опухоль прорастает мышечную оболочку;

T₂ — опухоль распространяется на околмышечную соединительную ткань до серозы без инфильтрации печени;

T₃ — опухоль прорастает серозу (висцеральную брюшину) или непосредственно врастает в один из соседних органов (печень, желудок, двенадцатиперстная кишка, ободочная кишка, поджелудочная железа, сальник, внепеченочные желчные протоки);

T₄ — опухоль распространяется на воротную вену или печеночную артерию или на два и более соседних органа.

Критерий N:

N_x — недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов;

N₀ — регионарные лимфоузлы не поражены;

N₁ — метастазы в регионарных лимфоузлах (лимфатические узлы около пузырного и общего желчного протока, вокруг воротной вены, в воротах печени, около головки поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, околичревные лимфатические узлы и по ходу верхних брыжеечных сосудов)

Критерий M:

M₀ — нет данных за наличие отдаленных метастазов (сM₀ — отсутствие клинически, в том числе инструментально выявляемых отдаленных метастазов; pM₀ — отсутствие отдаленных метастазов, подтвержденное только при аутопсии);

M₁ — наличие отдаленных метастазов (сM₁ — наличие клинически, в том числе инструментально определяемых отдаленных метастазов; pM₁ — отдаленные метастазы, доказанные микроскопически, например при пункционной цитобиопсии).

M_x — эта градация категории M исключена из настоящей классификации, в отличие от предшествующей 6-й редакции классификации TNM 2002 года)

Группировка по стадиям приведена в таблице 5.

Таблица 5. Группировка по стадиям

Стадия 0	Tis	N ₀	M ₀
Стадия IA	T ₁	N ₀	M ₀

Стадия IB	T ₂	N ₀	M ₀
Стадия IIA	T ₃	N ₀	M ₀
Стадия IIB	T ₁₋₃	N ₁	M ₀
Стадия III	T ₄	N ₀₋₁	M ₀
Стадия IV	T ₁₋₄	N ₀₋₁	M ₁

К сожалению, настоящее стадирование, основанное на представленных критериях TNM, не отражает в должной мере связь между распространённостью рака желчного пузыря и прогнозом в случае хирургического лечения. Так, критерий T₃ подразумевает инвазию одного из окружающих органов: печень, внепечёчные протоки, двенадцатиперстная кишка, желудок, ободочная кишка и т.д.. Инвазия любого из этих органов свидетельствует о значительной растроранённости опухоли данной локализации, как правило, сочетается с метастазами и значительно ухудшает прогноз после хирургического лечения. При этом сочетание критерия T₃ с N₀M₀ соответствует, по мнению авторов последних редакций классификации TNM, II A стадии заболевания. При этом, считается, что радикальная операция по поводу рака, соответствующего по распространённости II стадии, должна обусловить приемлемые отдалённые результаты. В действительности при инвазии окружающих органов этого не происходит.

Нельзя согласиться с определением в данной классификации критерия T₄. Прогноз при инвазии воротной вены или печёчной артерии резко отличается в худшую сторону от прогноза, например, при инвазии опухоли желчного пузыря в печень и ободочную кишку. Даже, если опухоль удалима и операция представляется микроскопически радикальной. В этой связи представленная III стадия, включающая инвазию магистральных сосудов, выглядит нелепо. Ведь возможность радикальной операции при инвазия воротной вены или печёчной артерии при раке желчного пузыря носит исключительно умозрительный характер. Не меньше возражений вызывает критерий N₁. По мнению разработчиков классификации, критерий N₁ при раке желчного пузыря подразумевает наличие метастазов в лимфатические узлы околичревной и проксимальной брыжеечной группы, соответствующих при сочетании с критерием T₁₋₃ II B стадии заболевания и удовлетворительному прогнозу, что совершенно неправильно, ибо метастазы в указанные группы лимфоузлов свидетельствуют о запущенности заболевания и плохом прогнозе независимо от объёма выполненной операции. Словом, последняя редакция классификации TNM применительно к раку желчного пузыря является формальной и не увязывает распространённость рака данной локализации с современными лечебными возможностями и прогнозом.

Клинико-патологические проявления неэпителиальных злокачественных опухолей желчного пузыря не имеют специфических черт. Мнение о более агрессивном клиническом течении неэпителиальных опухолей желчного пузыря по сравнению с раком желчного пузыря вряд ли является правильным.

Клинико-патологические проявления и прогноз *APUD*ом желчного пузыря в значительной степени коррелируют с эндокринными проявлениями, например, синдромом Иценко-Кушинга и со степенью гистологической дифференцировки опухоли. При высокодифференцированных опухолях прогноз лучше, при низкодифференцированных — хуже.

Диагностика рака желчного пузыря

Изменения в общем клиническом и биохимическом анализах крови.

Неспецифичны и отмечаются лишь в запущенной стадии заболевания. Так, повышение активности ЩФ и гамма-ГТ при раке желчного пузыря указывает на инвазию печени или внепеченочных желчных протоков. В последнем случае отмечается повышение общего билирубина за счет прямой фракции. Анемия и лейкоцитоз при раке желчного пузыря также характерны для запущенного процесса, осложненного холециститом, холангитом и другими проявлениями.

Иммунохимические маркеры рака желчного пузыря

СА 19-9 (норма — до 37 Ед/мл), СА-50 (норма — до 25 Е/мл). При плоскоклеточном раке желчного пузыря определенное значение может иметь SCC (норма — до 2 нг/мл). Концентрация маркеров прямо пропорциональна массе опухоли. Специфичность иммунохимических маркеров ограничена их повышенной концентрацией в крови при других опухолях и неопухолевых заболеваниях. Это в свою очередь обуславливает их роль как метода мониторинга больных и оценки эффективности лечения. Их диагностическое значение невелико.

Инструментальные методы

Играют главную роль в диагностике рака желчного пузыря.

УЗИ

Базовый метод диагностики рака желчного пузыря. Неизмененный желчный пузырь при эхографии визуализируется как удлиненное, грушевидной или овоидной формы эхонегативное образование, расположенное в правой верхней части живота под правой долей печени. В норме контуры желчного пузыря ровные, четкие, просвет пузыря свободен от внутренних структур. Размеры желчного пузыря в поперечнике 2-3,5 см, длина 4-11 см, толщина стенки не более 0,3 см. Дно желчного пузыря не должно выступать из-под печени более, чем на 2 см. Пузырный проток в виде трубчатого образования диаметром до 0,4 см расположен почти перпендикулярно к правой воротной вене. Эхографические признаки рака желчного пузыря:

- 1) нечеткая визуализация стенки желчного пузыря в зоне опухоли, вплоть до ее анэхогенности;
- 2) локальное утолщение стенки желчного пузыря с фестончатостью ее контуров в этой зоне при эндофитном росте опухоли и выявление неподвижного эхопозитивного образования с неровными контурами в полости желчного пузыря при экзофитном росте опухоли.

Неравномерность эхосигналов в ткани печени в области ложа желчного пузыря соответствует инфильтрации опухолью печени.

Попытка проследить зависимость ультразвуковых признаков опухоли от распространенности рака желчного пузыря выявила следующее:

1. При I стадии можно обнаружить полиповидное образование на стенке желчного пузыря, имеющее ровные или неровные контуры и распространяющееся в просвет пузыря. Эхоструктура опухоли гомогенна, имеет среднюю плотность. При перемене положения тела образование не смещается. Акустическая тень за его дорсальной стенкой отсутствует. Указанные признаки полностью соответствуют полипу желчного пузыря, т. е. не являются специфичными для рака желчного пузыря.
2. При II стадии можно обнаружить образование с усиленной эхоструктурой, занимающее значительный объем полости желчного пузыря.
3. При II А, II В и III стадии на месте желчного пузыря определяется неправильной формы образование с усиленной эхоструктурой, инфильтрирующее печень. От перихолецистита эхографическая картина отличается тем, что зона гетерогенной эхоструктуры распространяется на печень. При этом всегда прослеживается граница между опухолью и печенью. Возможно обнаружить увеличенные лимфоузлы в гепатодуоденальной связке и панкреатодуоденальной области, корне брыжейки.
4. При IV стадии обнаруживаются эхографические признаки, характерные для II и III стадий (см. выше), с метастазами в печени и/или в лимфоузлах парааортальной области. Или определяется инвазия печени и органов панкреатодуоденальной зоны. При распространении опухоли на внепеченочные желчные протоки и развитии стеноза внепеченочных желчных протоков определяются расширенные протоки внутри печени и внепеченочные протоки проксимальнее места опухолевого стеноза.

Современные методики УЗИ, ЦДК и эхоконтрастирование, позволяют оценить характер васкуляризации образования желчного пузыря, если его размеры не менее 1 см.

В целом эхографические симптомы нераспространенного рака желчного пузыря

трудноотличимы от тех, что определяются при сгущении желчи, полипах, склеротически сморщенном желчном пузыре, кальцинозе его стенок, обострении калькулезного холецистита.

Факторами, ограничивающими диагностические возможности УЗИ, являются:

— выраженное уменьшение объема желчного пузыря на фоне склероза его стенок в сочетании с кальцинозом стенок;

— во многих случаях — наличие множественных конкрементов, дающих массивную акустическую дорожку.

РКТ

Желчный пузырь удобен для исследования, так как хорошо дифференцируется от окружающих тканей и содержит желчь плотность которой 10-18 ед.Н. Рак желчного пузыря хорошо диагностируется с помощью РКТ при значительных размерах опухоли, при размерах менее 1 см опухоль вообще не визуализируется. Точность РКТ в установлении местной распространенности опухоли при T₂-T₄ — 83-86 %. При распространенности опухоли, соответствующей T_{1a} и T_{1b}, чувствительность и специфичность РКТ крайне низка. Вообще точность РКТ-оценки критерия T (за исключением маленьких опухолей, локализованных в слизистой оболочке) зависит от макроскопической формы рака желчного пузыря и при узловых и папиллярных опухолях составляет 83-89 %, при инфильтративной форме рака — 54 %. Специфических РКТ-признаков для нераспространенного рака желчного пузыря нет.

РКТ позволяет распознать метастазы опухоли в регионарные лимфоузлы и паренхиму печени, карциноматоз брюшины, причину обструкции внепеченочных желчных протоков (прямая инвазия опухоли желчного пузыря или метастазы в лимфатические узлы ворот печени).

РКТ чаще всего не позволяет отличить распространение опухоли желчного пузыря на ВЖП от первичного поражения проксимального отдела ВЖП опухолью.

СКТ. Спиральная компьютерная томография в режиме бесконтрастного сканирования и с контрастным усилением позволяет получить изображение опухоли желчного пузыря, печеночных артерий, воротной вены, что принципиально необходимо для оценки резектабельности рака желчного пузыря. Трехмерная реконструкция изображения желчного пузыря, внепеченочных желчных протоков, сосудов гепатодуоденальной связки позволяет хирургу планировать объем и отдельные моменты операции.

МРТ

Чрезвычайно информативный метод, решающий практически все вопросы, связанные с природой изменений (опухоль или не опухоль) желчного пузыря, местной распространенностью опухоли, поражением печени, органов билиопанкреатодуоденальной зоны, сосудов и протоков в гепатодуоденальной связке.

Бесконтрастная МР-холангиопанкреатография с достаточной точностью описывает изменения ВЖП, их интактность или вовлеченность в опухоль.

Бесконтрастная МР-ангиография и МРА с внутривенным контрастированием позволяют визуализировать печеночные артерии, воротную вену и ее ветви с точностью максимально приближенной к таковой при рентгенологическом исследовании указанных сосудов с их прямым контрастированием. Возможна трехмерная реконструкция изображений.

Точность МРТ в установлении метастазов рака желчного пузыря в регионарные лимфоузлы составляет 76-92 %, инвазии в печень — 91-100 %, инвазии ВЖП 62 %, инвазии в 12ПК — 50 %. Единственным сдерживающим фактором широкого применения МРТ является ее высокая стоимость.

ПЭТ

Несмотря на положительные отзывы, указывающие на высокую специфичность данного метода в диагностике опухолей желчного пузыря и ВЖП, опыт применения ПЭТ невелик. Роль и место данного исследования уточняются.

ЭРХПГ

Благодаря прямому контрастированию возможно достаточно четкое изображение желчного пузыря. Метод может оказаться полезным при механической желтухе, обусловленной распространением опухоли на ВЖП или метастазами в лимфоузлы гепатодуоденальной связки. Угроза осложнений, острого панкреатита или холангита сейчас незначительна.

В то же время специфичность рентгенологического изображения при нераспространенном или местнораспространенном раке желчного пузыря может оказаться недостаточной. При местнораспространенном раке желчного пузыря или опухоли в шейке пузыря контрастирования желчного пузыря вообще может не наступить и, следовательно, информативность метода будет очень ограничена.

ЭРХПГ информативна в оценке распространения опухоли на желудок, 12ПК и уровня дистальной границы инвазии внепеченочных протоков.

ЧЧХГ

Применяется при механической желтухе и всегда сопровождает ЧЧХС. Рентгенография с прямым антеградным контрастированием лучше всех других методов указывает проксимальный уровень стеноза желчных протоков и с максимальной вероятностью правильно устанавливает природу стеноза. К сожалению, более или менее четкого изображения желчного пузыря при его опухолевом поражении с одновременным стенозом ВЖП получить, как правило, не удастся. При местнораспространенном раке желчного пузыря, осложненном механической желтухой, методом выбора купирования холестаза является ЧЧХС.

АГ

Позволяет обнаружить распространение опухоли желчного пузыря на сосуды гепатодуоденальной связки, то есть, подтвердить нерезектабельность процесса. При выявленных метастазах в печени, других отдаленных метастазах или асците АГ нецелесообразна. При обнаруженной опухоли желчного пузыря, соответствующей критерию T₂, точность подтверждения диагноза во время АГ не превышает 88 %, что ниже, чем аналогичный показатель при УЗИ, РКТ и МРТ. При этом АГ является инвазивным и очень дорогим методом исследования. АГ показана при установленной инвазии печени, гепатодуоденальной связки, ВЖП, когда не исключается хирургическое лечение, включающее обширную резекцию печени с резекцией желчных протоков. В целом при раке желчного пузыря метод имеет ограниченные показания.

Имеет принципиальное значение во всех случаях, когда опухоль нерезектабельна. ПБ желательна при местнораспространенном раке желчного пузыря, не исключающем вероятность хирургического лечения больного. Метод безопасен, может выполняться амбулаторно, если определяется субстрат предположительно опухолевой природы вне полости желчного пузыря, например в печени. При данных инструментального и лабораторного обследования, указывающих на опухолевую природу изменений в желчном пузыре, и планируемой операции добиваться морфологического подтверждения диагноза на дооперационном этапе нет необходимости.

Лапароскопия

Эндоскопия имеет большое значение в диагностике и лечении больных раком желчного пузыря. При диагностированном раке желчного пузыря этот метод призван подтвердить или отвергнуть наличие невыявленных отдаленных метастазов (в печени, по париетальной и висцеральной брюшине, бластоматозный асцит), значительную инвазию опухоли в окружающие органы, исключающую целесообразность ее хирургического удаления. Этому способствует эндоскопическое УЗИ. Последняя задача, правда, не всегда может быть решена с помощью лапароскопии. Не менее важная роль лапароскопии обусловлена большим распространением эндоскопических холецистэктомий. При случайном обнаружении рака в желчном пузыре, удаленном во время лапароскопии не по поводу рака желчного пузыря, дальнейшая лечебная тактика будет зависеть от глубины инвазии опухолью стенки желчного пузыря (см. ниже, раздел "Лечение больных раком желчного

пузыря"). При наличии предварительных инструментальных данных (УЗИ + РКТ/МРТ), заставляющих подозревать локализованный или местнораспространённый рак желчного пузыря, от лапароскопической холецистэктомии следует воздержаться. В данном случае целесообразна лапаротомия, интраоперационная диагностика, включающая интраоперационное УЗИ, экспресс-биопсию, если последняя необходима, и адекватная по объему операция.

Ключевыми диагностическими моментами этой схемы являются применение УЗИ с последующим проведением РКТ/МРТ и иммунохимический анализ крови на опухолевые маркеры, выполнение ПБ.

Такой диагностический алгоритм отвечает на большинство вопросов, связанных с природой изменений в желчном пузыре (не опухоль или опухоль, вплоть до гистологического варианта и степени дифференцировки рака), с распространенностью рака на печень (пораженные сегменты, локализация метастазов) и в меньшей степени — с вовлеченностью элементов гепатодуоденальной связки, 12ПК, желудка, ободочной кишки.

При отсутствии данных, указывающих на неоперабельность заболевания, весьма уместной является лапароскопия.

Лапароскопия с большей вероятностью отвергает мелкие метастазы на поверхности печени, по брюшине; оценивает вовлеченность 12ПК и ободочной кишки, желудка, гепатодуоденальной связки.

При обнаружении инвазии гепатодуоденальной связки или планировании обширной резекции печени (чаще правосторонней гемигепатэктомии) показана АГ. Естественно, одновременно с проведением данного диагностического поиска осуществляется стандартная оценка функционального статуса больного (см. выше).

На формирование диагностического алгоритма в условиях механической желтухи оказывает влияние необходимость ее скорейшего купирования. Поэтому после установления внепеченочного холестаза по клинико-лабораторным данным и данным УЗИ при отсутствии множественных метастазов в обеих долях печени осуществляется ЧЧХС с холангиографией. В принципе выполнение РКТ (МРТ) может вообще не понадобиться, например, при наличии единичных метастазов в обеих долях печени или при обнаружении асцита. При наличии данных УЗИ, не исключающих хирургическое удаление опухоли в будущем, РКТ (МРТ) целесообразнее выполнить после билиарной декомпрессии, когда произойдет сужение желчных протоков проксимальнее опухолевого стеноза. С одной стороны, это позволит объективнее оценить внеоргannую инвазию рака желчного пузыря и причину стеноза ВЖП — инвазию первичной опухоли или метастазы в лимфоузлы гепатодуоденальной связки. С другой — облегчит диагностику мелких метастазов в печени. После купирования механической желтухи производится ПБ опухоли (или осуществляется биопсия через холангиостому) и исследуется кровь на СА 19-9. Исследование крови на СА 19-9 целесообразно выполнять только после купирования механической желтухи, ввиду возможных ложноположительных результатов. Правда, следует отметить, что билиарная гипертензия сама по себе, вне зависимости от опухоли билиарного тракта, не обуславливает столь высокие показатели СА-19.9 и СА-50 в крови, как сама опухоль.

При раке желчного пузыря, осложненном механической желтухой, вероятность радикального хирургического удаления опухоли ничтожна. Как правило, обнаруженная при УЗИ распространенность опухоли исключает целесообразность АГ.

Если все же вероятность операции не исключается и возможна обширная резекция печени, АГ необходима для оценки возможной инвазии печеночных артерий и воротной вены и для оценки сосудистой анатомии печени.

Приведенные диагностические схемы не исчерпывают всех вопросов, с которыми сталкиваются клиницисты при обследовании больных раком желчного пузыря, и не являются догмой. Например, лапароскопия не может быть выполнена рядом больных по

причине рубцово-спаечных изменений в эпигастральной области брюшной полости. АГ может оказаться лишней при получении качественных изображений сосудов ворот печени, полученных во время реализации специальных возможностей РКТ или МРТ и т. д.

Лечение больных раком желчного пузыря

Хирургическое лечение

При раке желчного пузыря, прорастающем стенку органа до мышечного слоя и глубже, и отсутствии отдаленных метастазов (T_{1b} - T_4 , N_0 - N_1 , M_0) выполняется холецистэктомия вместе с резекцией IVb и V сегментов печени и удалением фасциально-клетчаточных футляров, содержащих лимфоидные и нервные элементы, чревного ствола, общей печеночной артерии и всех трубчатых структур гепатодуоденальной связки, включая заднюю группу панкреатодуоденальных лимфоузлов и аортокавальной группы. Последние две группы лимфоузлов, фактически являясь юкстарегинарными, подлежат хирургическому удалению при интраоперационной гистологической экспресс-диагностике метастатического поражения лимфоузла, расположенного кзади и справа от ретродуоденального отдела общего желчного протока. При очевидных метастазах в парааортальных лимфоузлах и других лимфоузлах юкстарегинарных коллекторов от операции лучше воздержаться. При инвазии прилежащих органов осуществляется их резекция. Так, при унилатеральном вовлечении сосудов и протока соответствующей ножки правой или левой доли печени производится расширенная гемигепатэктомия с той или другой стороны с резекцией внепеченочных желчных протоков. Резекция внепеченочных желчных протоков, включающих устье пузырного протока, помимо удаления структур очевидно или предположительно вовлеченных в опухоль, позволяет обеспечить адекватную лимфодиссекцию ворот печени и доступ к бифуркации воротной вены и печеночным артериям. Если в опухоль вовлечена воротная вена, возможна её резекция с одномоментной пластикой тем или иным способом. В ряде случаев доступ к бифуркации воротной вены легче обеспечить при трансекции печени по наклонной плоскости параллельно и тотчас справа от фиссуры пупочной вены. При этом важна уверенность в интактности сосудов левой портальной ножки.

Максимальная по объему операция, выполняемая по поводу рака желчного пузыря с инвазией печени, ВЖП, включая устье левого печеночного протока, сосудов соответствующей портальной ножки, воротной вены, 12ПК с метастазами в регионарные лимфоузлы, подразумевает выполнение правосторонней (или левосторонней) расширенной гемигепатэктомии с резекцией внепеченочных желчных протоков с пересечением в неизмененной части левого (чаще) или правого (реже) печеночного протока, резекцией воротной вены, панкреатодуоденальной резекцией.

Противопоказанием к хирургическому лечению являются отдаленные метастазы (метастазы в печени, по брюшине и т.д.), в том числе отдаленные лимфогенные метастазы (метастазы в парааортальные лимфоузлы и др.).

Стандартная холецистэктомия — допустимая по объему операция только при раке *in situ* и инвазии в пределах слизистой оболочки желчного пузыря ($T_{1a}N_0M_0$) без метастазов в регионарные лимфоузлы. Такая распространенность рака желчного пузыря может быть определена только при патологоанатомическом исследовании удаленного органа и до операции установлена точно быть не может. Если в результате патолого-анатомического исследования желчного пузыря, удаленного в результате холецистэктомии, обнаружен рак желчного пузыря с инвазией в мышечный слой и глубже, показана резекция IV и V сегментов печени и лимфаденэктомия в объеме, указанном выше.

Резектабельность при раке желчного пузыря не превышает 10-15 %. Большинству больных, в связи с распространенностью опухоли, выполняется резекция печени, прилежащих органов (ободочная кишка, желудок, 12ПК) и операция на путях лимфооттока. Уровень осложнений — 40-67 %. Летальность — 11-21 %.

Гепатопанкреатодуоденальная резекция — особенно тяжело переносимая операция (удаление помимо желчного пузыря и большей части ВЖП, правой или левой полупечени,

панкреатодуоденального комплекса) — осложнения развиваются у 100 % больных, детальность — 28-43 %. При одновременной резекции и пластике сосудов летальность достигает 67 %. Несостоятельность панкреатодигестивного соустья — 28,6 %, кровотечение в области операции — 42,9 %, почечная недостаточность — 71,4 %. Плохая переносимость и неудовлетворительные отдалённые результаты — главная причина, сдерживающая более широкое применение таких операций.

Если опухоль не является "случайной находкой" при холецистэктомии, ее распространенность, чаще всего исключает вероятность радикальной операции. Показатели отдаленной выживаемости при этом неудовлетворительны: 3-летней выживаемости нет, медиана продолжительности жизни 7-10 мес. Есть, правда, сообщения об относительно удовлетворительных результатах хирургического лечения больных местнораспространенным раком желчного пузыря. Сообщается о 5-летней выживаемости 5-20 %, в т. ч. среди больных с метастазами в регионарные лимфоузлы, если производится лимфодиссекция D₂ и D₃.

Паллиативные циторедуктивные операции по поводу рака желчного пузыря с определяемыми метастазами в печени не продлевают жизнь больных.

Микроскопически радикальные операции (отсутствие резидуальной опухоли, метастазов в лимфоузлы, печень и других отдаленных метастазов) производятся менее чем у 20 % оперированных больных. В большинстве своем опухоль у них обнаружена случайно при гистологическом исследовании удаленного по поводу холецистита желчного пузыря и ограничена слизистой оболочкой без метастазов в регионарные лимфоузлы и печень — T_{1a} N₀ M₀. Среди последних 5- и 10-летняя выживаемость достигает 92 %.

При распространенности опухоли, соответствующей T₂ N₀ M₀, 5-летняя выживаемость — 32 %. При распространенности опухоли, соответствующей T₃ N₀ M₀, 5-летняя выживаемость — не превышает 10 % – 12 %.

При инвазии сосудов желчного пузыря и гепатодуоденальной связки 5-летней выживаемости нет. Низкая степень дифференцировки — важнейший после распространенности отрицательный прогностически значимый фактор.

Механическая желтуха у больных раком желчного пузыря, как правило, свидетельствует о запущенности заболевания и почти исключает вероятность радикальной операции.

При подозрении на рак желчного пузыря эндоскопическая и открытая холецистэктомия не показаны. Показана расширенная холецистэктомия с резекцией прилежащих сегментов печени и полноценной лимфодиссекцией (см. выше).

Комбинированное лечение больных раком желчного пузыря

Такой подход обуславливает наилучшие отдаленные результаты лечения. Однако, относительно высокий уровень послеоперационных осложнений, побочные реакции и осложнения адъювантной химиолучевой терапии не позволяют в настоящее время применять комбинированное лечение по поводу рака желчного пузыря широко.

Комбинированное лечение больных раком желчного пузыря показано пациентам с большей распространенностью опухоли, чем T_{1a} N₀ M₀, но при отсутствии отдаленных метастазов. Основано на совместном использовании хирургического и химиолучевого лечения.

Хирургический этап — резекция IV и V сегментов печени с холецистэктомией и операцией на путях регионарного лимфооттока.

В дальнейшем — адъювантная химиотерапия по одной из следующих схем (см. ниже подраздел «Системное лекарственное лечение больных раком желчного пузыря»): Gemox, GC, Сарох, FAM (4 – 5 циклов)

Комбинированное лечение местнораспространенного резектабельного рака желчного пузыря позволяет надеяться на достижение 3-х и даже 5-летней выживаемости. При местнораспространенном раке желчного пузыря обнадеживающие отдаленные результаты обуславливает комбинированное лечение, включающее расширенную холецистэктомию с дооперационной или послеоперационной дистанционной радиотерапией мелкими

фракциями до СОД не менее 54 Гр и химиотерапией вышеперечисленными препаратами. Считается, что адекватная доза дистанционной радиотерапии — не менее 54 Гр — достоверно улучшает результаты даже макроскопически нерадикальной операции. При этом роль противоопухолевого лекарственного лечения, проводимого в адьювантном режиме, является ведущей по отношению к радиотерапии. Ограничивающим применение радиотерапии фактором является относительно высокая радиочувствительность печени, желудка и двенадцатиперстной кишки, что у ряда больных не позволяет надеяться на подведение адекватной дозы.

При местнораспространенном нерезектабельном раке желчного пузыря возможно химиолучевое лечение. После купирования механической желтухи проводится дистанционная гамма-терапия мелкими фракциями до СОД не менее 40 Гр, далее — химиотерапевтическое лечение.

Системное лекарственное лечение больных раком желчного пузыря

При диссеминированных формах рака желчного пузыря применяется комбинированная цитостатическая химиотерапия.

Таблица 6.

Комбинация	Лекарственное средство, доза и режим лечения
Гемох	Гемцитабин – 1 гр/м ² в/в в 1,8 и 15 дни; Оксалиплатин – 100 мг/м ² в/в в 1 день Циклы повторяются с интервалом 2 недели
ГС	Гемцитабин – 1 гр/м ² в/в в 1 и 8 дни Капецитабин – 650 мг/м ² внутрь 2 раза в день, с 1 по 14 день Циклы повторяются с интервалом 1 неделя
Сарох	Капецитабин – 1 г/м ² внутрь 2 раза в день, с 1 по 14 день Оксалиплатин – 130 мг/м ² в/в в 1 день Циклы повторяются с интервалом 1 неделя
\	Фто