

УСПІШНИЙ ДОСВІД ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАТИЧНОГО РАКУ ФАТЕРОВА СОСОЧКА

Резюме. Незважаючи на багато досягнень в галузі діагностики і лікування онкологічних захворювань, у цілому досягти результатів у лікуванні рідкісних видів раку, таких як рак великого сосочка дванадцятипалої кишки, – діагностика, вибір стратегії лікування або режиму хіміотерапії – дуже важко через відсутність стандартного лікування на основі фактичних даних.

Для неоперабельних випадків метастазу системна комбінована терапія антиметаболітами (фторпіримідин і/або гемцитабін) у поєднанні з оксалиплатином, на наш погляд, є кращим вибором з прийнятним профілем токсичності у пацієнтів похилого віку. Незважаючи на наш невеликий досвід, кожна продуктивна спроба дає надію на майбутній розвиток конкретної терапевтичної стратегії для раку великого сосочка дванадцятипалої кишки.

Ключові слова: рак великого сосочка дванадцятипалої кишки (*Ampullary* і *Periampullary* раку), аденокарциноми, хіміотерапія.

Актуальність. Пропонуємо на розгляд випадок успішного лікування рідкісної форми злоякісного новоутворення шлунково-кишкового тракту, такого як метастатичний рак Фатерова сосочка (ФС) у 73-літньої пацієнтки.

За останніх 5 років у КЛ «Феофанія» отримували лікування чотири пацієнти з морфологічно верифікованим метастатичним раком ФС. Три пацієнти померли від прогресування хвороби після паліативних операцій (стентування), паліативної поліхіміотерапії (ПХТ) на фоні проведення симптоматичного лікування з приводу жовтяниці, больового та інтоксикаційних симптомів.

За даними PubMed знайдено 197 посилань на статті за ключовими словами «рак Фатерова соска (великого дуоденального)». 90% статей – це діагностика, хірургія, ендоскопія, патогістологія, лише 10% (18 статей) – дослідницькі програми та клінічні випадки з лікування.

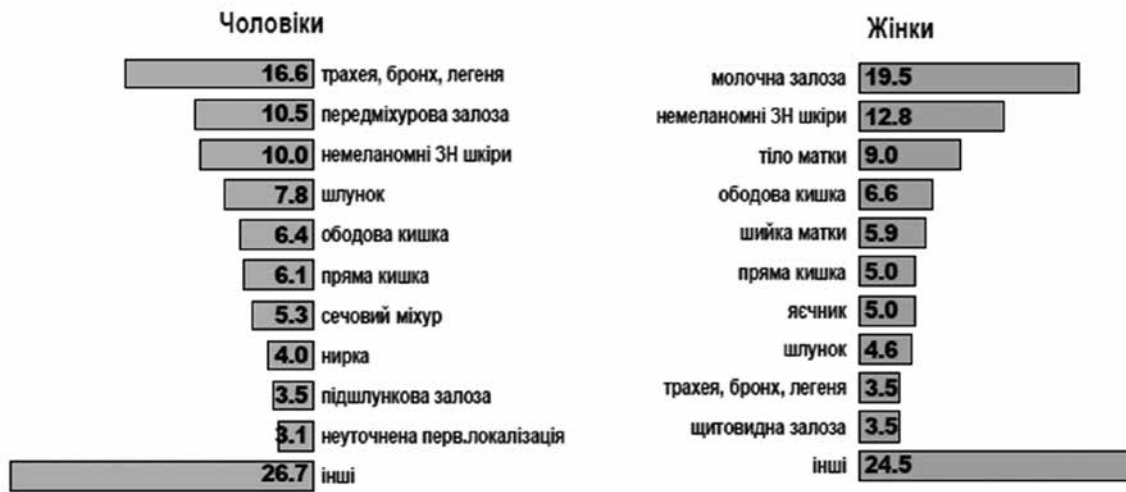
Щорічно в світі реєструється близько 2 тис. нових випадків карциноми ФС, а це 2% від усіх злоякісних пухлин шлунково-кишкового тракту і 20% від усіх пухлин позапечінкових жовчних протоків. У Сполучених Штатах вони становлять менше 5% від усіх вперше виявлених новоутворень шлунково-кишкового тракту [1, 2]. До моменту першої діагностики рак ФС у багатьох хворих виявляється нерезектабельним.

Рівні смертності пацієнтів у післяопераційному періоді становлять 2–5%. Однак показників 5-річної виживаності досягають тільки 40% пацієнтів.

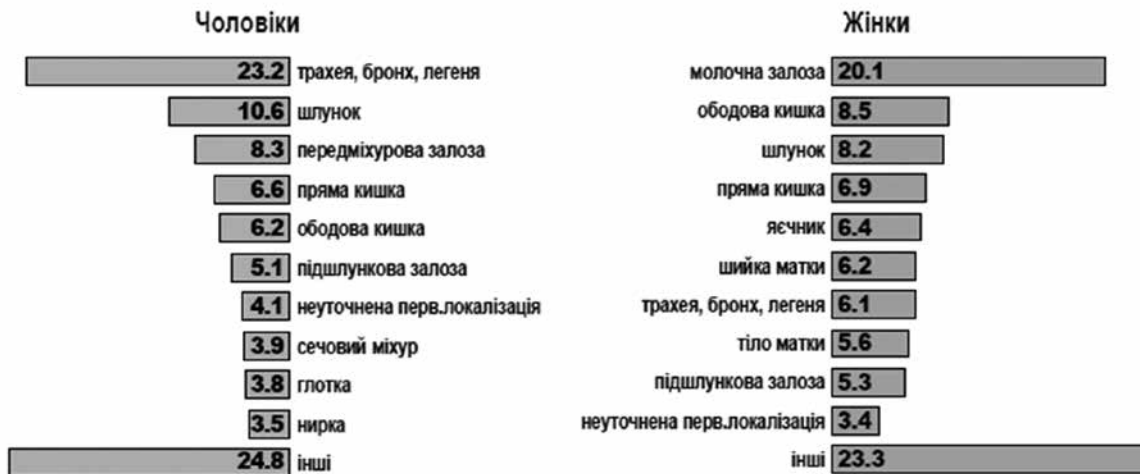
У більшості випадків хворі на рак ФС – люди у віці старше 60 років. Співвідношення чоловіків і жінок становить 1,2 : 1. При I стадії раку ФС 76% пацієнтів проживають до 5 років. При II і III стадіях 5-річна виживаність відзначається у 17% хворих [3]. Вітчизняних даних у загальному канцер-реєстрі як окремої статистичної нозології щодо раку ФС (захворюваність, смертність) немає. Тому ми посилаємося на дані з доступних інформаційних джерел [4]. Також немає єдиного стандарту (протоколу) діагностики та лікування – ні в Україні, ні в Європі, ні в США. В літературі розглядаються варіанти лікування раку ФС як раку шлунка, або жовчних шляхів, або підшлункової залози. Найбільше автори схиляються до раку жовчних шляхів, оскільки рак ФС є групою злоякісних пухлин, локалізованих у дистальному відділі загальної жовчної протоки, в місці впадання її в дванадцятипалу кишку. Рак ФС може бути як первинним у результаті розвитку в ньому саркоми, карциноїда або аденокарциноми, так і вторинним, обумовленим поширенням на нього пухлини дванадцятипалої кишки.

Результати та їх обговорення. На сьогодні існують результати небагатьох ретроспек-

Питома вага основних 10 нозологічних форм ЗН у структурі захворюваності на ЗН населення України, %



Питома вага основних 10 нозологічних форм ЗН у структурі смертності від ЗН населення України, %



тивних і великих досліджень, які свідчать про те, що основним методом лікування є хірургічна резекція з наступним введенням ад'ювантної хіміотерапії (переважно гемцитабіну). Роль променевої терапії на даному етапі не з'ясована. Для лікування неоперабельних чи метастатичних форм слід розглядати системну терапію антиметаболітами (фторпіримідин і/або гемцитабін) у поєднанні зі сполуками платини (як правило, цисплатин або оксалиплатин). Отже, системна хіміотерапія залишається основною в лікуванні хворих з місцево поширеним, неоперабельним і метастатичним раком ФС.

В опублікованих роботах частота відповіді на ПХТ коливається в діапазоні від 10 до 40%

і медіана загальної виживаності в середньому становить до 20 місяців. У дослідженні ABC-02, яке є найбільшим рандомізованим контрольованим дослідженням захворюваності на рак жовчних шляхів, досліджували використання цисплатину з гемцитабіном у порівнянні з гемцитабіном моно у 410 пацієнтів з поширеним або метастатичним раком жовчних шляхів. Переваги в загальній виживаності (11,7 порівняно з 8,1 міс.) і виживанні без прогресування (8 порівняно з 5 міс.) спостерігалися у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію в порівнянні з самим гемцитабіном (табл.).

Щодо нових стратегій, недавні геномні дослідження раку ФС виявили багато відповідних

Дослідження за оцінкою ролі ПХТ у лікуванні метастатичного раку ФС

Type of Cancer	N	Study Design	Treatment Group	RR(%)	OS (months)	Author
Small Bowel + Ampullary	30	Phase II	Capecitabine + oxaliplatin	33	20.4	Overman et al., 2009
Biliary Tract + Ampullary	410	Phase II	Gemcitabine + cisplatin	CR: 0.6 Pr: 25.5	11.7	Valle et al., 2010
Small Bowel + Ampullary	38	Phase II	5-FU + doxorubicin + mitomycin	18	8	Gibson et al., 2005
Ampullary	29	Phase II	Ciplatin + 5-FU, ciplatin + capecitabine, gemcitabine + ciplatin	27.5	12.5	Kim et al., 2010
Biliary Tract + Ampullary	56	Phase II	Gemcitabine + oxaliplatin		7.6–15.4	Andre et al., 2004
Biliary Tract + Ampullary	37	Phase II	Ciplatin + epirubicin + gemcitabine + 5-FU	43		Cereda et al., 2010

аберацій, включаючи мутації KRAS, SMAD4 і PTEN. Отримані дані свідчать про важливу роль в онкогенезі PI3K inhibition, що може бути важливим у терапевтичному контексті для розробки цілеспрямованої терапії.

Клінічний випадок: хвора 1943 р.н., МКСХ № 5296/2, 16.01.2015 госпіталізована в ЦЗЕХ у зв'язку зі скаргами на важкість у правому під-ребер'ї та появу жовтяниці.

Захворіла гостро 06.01, коли з'явилася жовтяниця. З анамнезу відомо, що близько 10 років хворіє на ЖКХХ.

При об'єктивному обстеженні привертала увагу виражена іктеричність шкірних покривів. Живіт при пальпації м'який, не болючий, міхурові симптоми та симптоми подразнення очеревини негативні.

Лабораторно: загальний білірубін 141 мкмоль/л, прямих 89,7 мкмоль/л, АлАТ 181,1 (до 40 од/л), АлАТ 150,6 (до 40 од/л), альфа амілаза 33,1 (до 86 од/л), ГГТП 1684,7 (до 50 ммоль/л), лужна фосфатаза 3165,4 (до 290 од/л), загальний холестерин 8,51 ммоль/л, лейкоцити $7,7 \times 10^9$ /л, гемоглобін 136 г/л, еритроцити $4,05 \times 10^{12}$ /л, ШОЕ 32 мм/год, паличкоядерні 1, лімфоцити 23, сегментоядерні 72, моноцити 4.

При УЗД черевної порожнини виявлено розширені внутрішньопечінкові жовчні протоки до 1,0 мм, збільшений у розмірах жовчний міхур (108×40 мм) з товщиною стінки 2,5 мм, з наявністю конкрементів у просвіті розмірами 12 мм, 12 мм, 18 мм; ознаки низької біліарної гіпертензії: холедох на рівні воріт печінки 17,7 мм, ін-

трапанкреатична його частина 13–14 мм, конічно звужений у дистальному відділі, без наявності конкрементів (рис. 1).

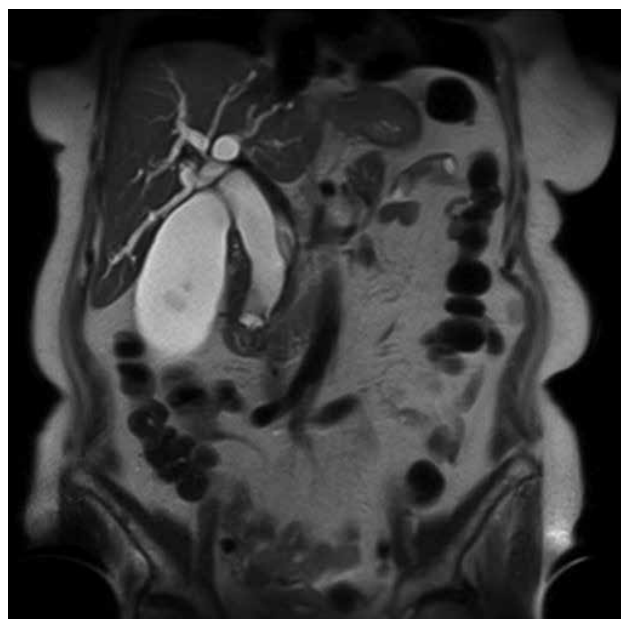


Рис. 1. МРТ ОЧП (магнітно-резонансна томографія органів черевної порожнини) T2 hastecor. Ознаки низької біліарної гіпертензії: розширений холедох на всьому протязі та конічно звужений у дистальних відділах, збільшений у розмірах жовчний міхур з наявністю конкрементів у просвіті, ознаки внутрішньопечінкової гіпертензії

17.01.2015 проведено ендоскопічну ретроградну холецистопанкреатографію (ЕРХПГ), папілосфінктеротомію, санацію позапечінкових жовчовивідних протоків. Під час ЕРХПГ виявлено збільшений у розмірах великий дуоденальний сосочок, з папілярними розростаннями (рис. 2). Взято біопсію.

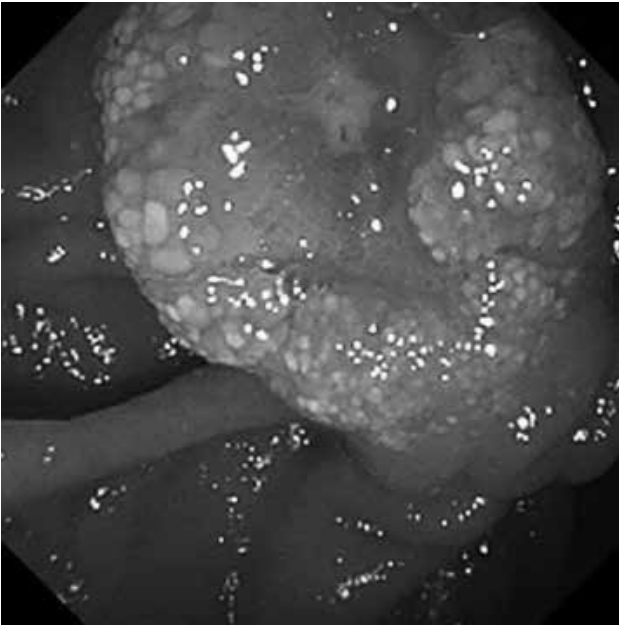


Рис. 2. Ектазований ВДС з папіломатозними розростаннями

Висновок № 587-90 від 19.01.2015: фрагменти слизової оболонки ДПК і ВДС з вираженою запальною, переважно ліфмоклітинною інфільтрацією. Для виключення новоутворення доцільно провести повторну біопсію ВДС після курсу лікування.

Призначено курс антибактеріальної, спазмолітичної, гепатопротекторної терапії з контрольною дуоденоскопією та біопсією з ВДС через 6 тижнів.

27.04 проведено лапароскопічну холецистектомію. ПГД № 5254, 55: хронічний холецистит у стадії загострення. Аденоміоз жовчного міхура. Післяопераційний період без ускладнень.

11.12.2015 – повторна госпіталізація в ЦГГ зі скаргами на пожовтіння склер, схуднення на 9 кг протягом 9 місяців. Болі в животі відсутні. Лабораторно: загальний білірубін 60,0 мкмоль/л, прямий 40,0 мкмоль/л, АЛАТ 82 (до 40 од/л), АсАТ 74 (до 40 од/л), альфа амілаза 32 (до 86 од/л), ГГТП 591 (до 50 ммоль/л), лужна фосфатаза 1135 (до 290 од/л), загальний холестерин 7,2 ммоль/л, лейкоцити $6,1 \times 10^9$ /л, гемоглобін 137 г/л, еритроцити $4,0 \times 10^{12}$ /л, ШОЕ 10 мм/год, паличкоядерні 6, лімфоцити 21, сегментоядерні 62, моноцити 11.

При УЗД виявлено ознаки помірної внутрішньопечінкової та низької біліарної гіпер-

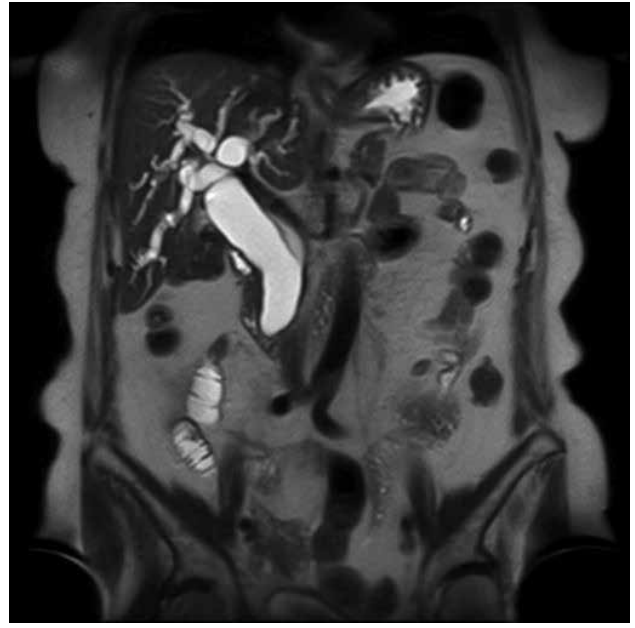


Рис. 3. T2 hastecor. МРТ: ознаки внутрішньопечінкової та низької біліарної гіпертензії

тензії: розширення холедоха на всьому протязі до 23 мм, кінчне його звуження в дистальному відділі, без наявності конкрементів у його просвіті (рис. 3).

16.12.2015 проведено ЕРХПГ, під час якої в зоні ВДС по нижньому краю виявлено пухлиноподібне утворення 3×2 см, з втягненням у центрі з ригідними, щільними та контактними кровоточивими тканинами. Великий дуоденальний сосок ектазований, збільшений у розмірах, з розширеним вічком. Проведено ЕПСТ у допустимих межах та взято біопсію.

ПГД № 15035; 36; 37; 38; 39: вогнища помірно диференційної дрібнопротокової аденокарциноми в м'язовій оболонці і підслизовому шарі стінки ВДС. Хронічний папіліт. Са 19-9 до 138,6 U/mL (референтні значення до 34,0).

Після повного обстеження та консультації в спеціалізованих закладах хвора госпіталізована в хіміотерапевтичне відділення КЛ «Феофанія» з діагнозом: Са ФС gr. IV T2NxM1 (G2), з метастазами в печінці. Casus inoperabilis. Стан після паліативної операції (16.12.2015 повторна ЕРХПГ + ПСТ + біопсія): кл. гр II. Біліарна гіпертензія (код за МКХ 10 – С24.1). Супутня патологія – ІХС: атеросклеротичний кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба II ст., ризик помірний. СН I ст.

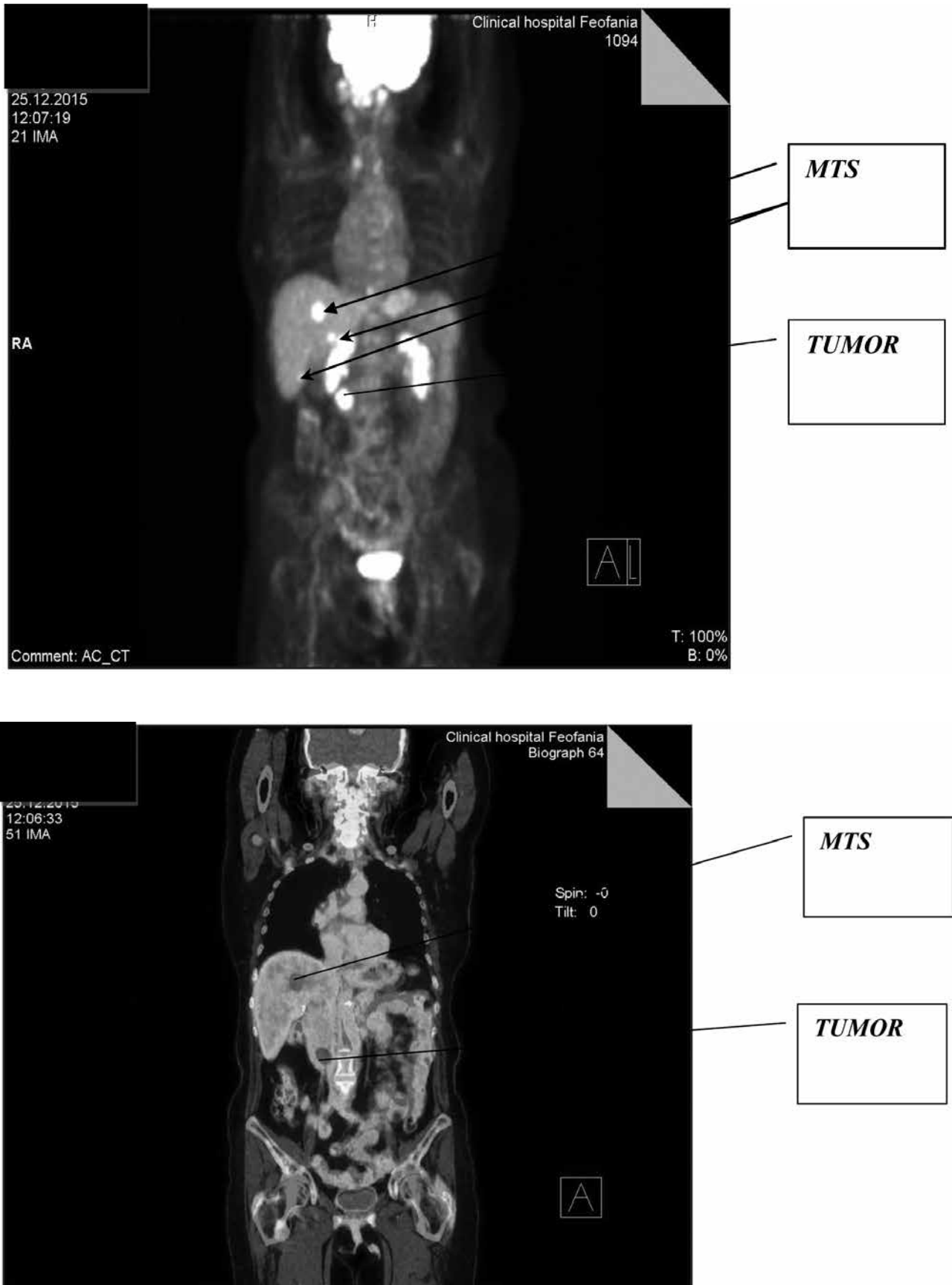


Рис. 4. ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ та контрастуванням

Гіперметаболічне вогнище в S7/8 SUVmax 9,78 метаболічним об'ємом 3,60 см³. Гіперметаболічне вогнище субкапсулярно в S6 SUVmax 3,66 метаболічним об'ємом 0,5 см³. У проекції гачкоподібного відростка підшлункової залози визначається гіперметаболічне вогнище SUVmax 11,53 метаболічним об'ємом 4,07 см³. Тіло та хвіст залози виглядають незміненими, головна панкреатична протока не розширена (рис. 4).

ПГЗ № 15035-39/15 (18.12.2015) – вогнища помірнодиференційної дрібнопротокової аденокарциноми в м'язовій оболонці і підслизовому шарі стінки великого дуоденального сосочка (G2).

Випадок визнано неоперабельним через поширення метастазів у печінці (метастази у двох частках) та раніше проведені оперативні втручання. На момент першої госпіталізації ECOG-0-1 (за Карновським 70–80%). Скарги на слабкість, відсутність апетиту, нудоту, тягучі болі в правому підребер'ї, незначне схуднення.

В об'єктивному статусі – температура тіла 36,6, свідомість ясна, склад тіла правильний, конституція нормостенічна, шкіра звичайна, еластична, бліда. В легенях дихання везикулярне, жорстке, ослаблене в нижньому відділі справа, хрипи, шуми не вислуховуються. Діяльність серця ритмічна. Тони серця чисті, послаблені, акцент II тону над аортою. Частота пульсу – 78 уд./хв. Пульс ритмічний, звичайний, АТ 120/80 мм рт. ст. Язик вологий, чистий. Запаху ацетону з рота немає. Живіт правильної форми, бере участь у диханні. Асцит не визначається. Пальпація живота болісна в епігастрії, правому підребер'ї. Печінка збільшена на 3 см нижче краю реберної дуги, чутлива. Край печінки закруглений, болісний. Селезінка не пальпується. Пальпація кишечника безболісна. Схильність до запорів.

На ЕКГ ритм синусів, частота сердечних скорочень – 76 уд./хв., помірні дифузні зміни. Гіпертрофія лівого шлуночка.

РЕА – 3,5 Са 19-9 до 138. Гемоглобін – 120 г/л, лейкоцити – $8,7 \times 10^9$, тромбоцити – 250×10^9 , загальний білок – 66 г/л, білірубін загальний – 22,3 ммоль/л, прямий – 13,3 ммоль/л, непрямий – 9,0 ммоль/л, АлТ – 68, АсТ – 56, креатинін – 98 ммоль/л, ЛФ – 329 о/л, ЛДГ – 522 о/л.

За період січень – червень 2016 року проведено 6 курсів паліативної хіміотерапії GemOx (3000+200), які пацієнтка перенесла задовільно.

Враховуючи загальний стан, гематологічні показники, ми обрали протокол ПХТ GemOx у режимі гемцитабін 1000 мг/м² + оксаліплатин 80 мг/м² 1 раз на 14 днів. За згодою пацієнтки, враховуючи фінансову складову, профіль токсичності, досвід колег та власний досвід застосування, було вибрано генеричні препарати європейського виробника фірми Zandos (Ebeve).

Для забезпечення виконання протоколу та задовільного венозного доступу в нашій клініці було встановлено центральний венозний порт.

Проведено 6 введень хіміопрепаратів з інтервалом 1 раз на 2 тижні. Лікування переносилося в цілому відносно задовільно без критичних та фатальних ускладнень.

Протягом лікування профіль токсичності був не більше II ст. Основною скаргою була нудота до III ст., епізоди блювання, але все лікувалось антиеметиками (сетрони – 1–2 рази на добу). Спостерігались епізоди лейкопенії та тромбоцитопенії I–II ст., які кориговані дексаметазоном. На 5-му та 6-му введеннях була гіпертермічна реакція протягом першої доби після введення (температура тіла нормалізувалася після прийому німесулід). Додатково спеціальна дезінтоксикаційна терапія не проводилася. В біохімічних показниках крові протягом ПХТ суттєвих відхилень не було. Але мало місце наростання астенизації пацієнтки (вік 73 роки!).

При проміжному контролі (комп'ютерних томографіях) відзначено позитивну динаміку – зменшення розмірів метастатичних вогнищ та регрес Са 19-9 до 60,2 і РЕА до 0,87.

Через 3 місяці лікування проведено контроль ПЕТ/КТ для оцінки поширеності та активності метастатичного процесу. Результати перевершили всі наші сподівання. Враховуючи об'єм проведеного лікування, ми очікували стабілізації або часткового регресу пухлини та метастазів, та за даними ПЕТ отримано повну морфологічну регресію.

26.05.2016 при контрольному ПЕТ/КТ – повний морфологічний та метаболічний регрес пухлини та метастаз (рис. 5).



Рис. 5. Контроль ПЕТ/КТ

Повторна консультація хірурга, запропоновано діагностичну лапароскопію з метою виключення канцероматозу очеревини та можливості взяття біопсії з вогнищ у печінці.

Хвора утрималася від проведення дообстеження. Вирішено продовжити ПХТ та провести контрольне обстеження через 3 місяці.

У подальшому продовжено ПХТ із застосуванням тих же хіміопрепаратів, але в режимі гемцитабін 1000 мг/м² (1 та 8 днів) + оксалиплатин 80 мг/м² в 1 день, враховуючи об'єктивні дані, симптоми астенизації та фінансову складову. Проведено ще 2 курси ПХТ.

На сьогодні пацієнтка під наглядом. Планується контроль ПЕТ/КТ та Са 19-9.

Висновки

Безумовно, цей клінічний випадок потребує подальшого динамічного спостереження для оцінки перебігу захворювання та відстрочених результатів лікування.

Незважаючи на численні досягнення в галузі діагностики та лікування раку, в цілому досягти результатів у лікуванні рідкісних злоякісних пухлин, таких як рак ФС, а саме в діагностиці, виборі тактики лікування чи схеми ПХТ, дуже складно у зв'язку з відсутністю стандар-

ту (протоколу) лікування на основі фактичних даних.

Для неоперабельних випадків з метастазуванням системна терапія (комбінація з антиметаболітів (фторпіримідин і/або гемцитабін)) у поєднанні зі сполуками платини (цисплатин (карбоплатин) або оксалиплатин), на наш погляд, є оптимальним вибором з допустимим профілем токсичності для пацієнтів літнього віку.

З огляду на рідкісність захворювання, відсутність чітких критеріїв вибору хіміопрепаратів, невелику кількість рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, для більш глибокого розуміння ролі різних нових методів лікування потрібні подальші дослідження. Можливо, розуміння молекулярних і генетичних механізмів цього виду раку буде поліпшуватися, з'являться більш цілеспрямовані терапевтичні стратегії, які допоможуть нам досягти кращого результату в лікуванні пацієнтів з раком ФС.

Незважаючи на обмежений розмір вибірки та наш невеликий досвід, кожна результативна спроба дає надію на майбутній розвиток терапевтичної стратегії, яка може стати специфічною для раку ФС.

Список використаних джерел

1. *Ampullary and Periapillary Adenocarcinoma: New Challenges in Management of Recurrence. Highlights from the «2013 ASCO (Gastrointestinal Cancers Symposium)»*. San Francisco, CA, USA. January 24–26, 2013 [PubMed].
2. *Surgical Resection after Chemotherapy for Ampullary Carcinoma with Synchronous Liver Metastasis-Report of a Case (Gan To Kagaku Ryoho. 2015 Nov; 42(12): 1758-60. Shimada T. et colleg. Dept. of Surgery, Nagaoka Red Cross Hospital) [PubMed]*.
3. «Рак фатероного соска» – версія для лікарів Столиця-Медикл <http://old.smed.ru/guides>
4. *Бюлетень Національного канцер-реєстру № 17 «Рак в Україні, 2014–2015», 2014 рік – уточнена інформація. Структура захворюваності та смертності, ст. 9 (<http://www.ncru.inf.ua/>)*
5. *The National Comprehensive Cancer Network®(NCCN) /www.nccn.org/professionals/physician*
6. *EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY <http://www.esmo.org/Guidelines>*
7. *Signet ring cell carcinoma of the ampulla of vater: Report of a case and a review of the literature (Masaki Wakasugi Int J Surg Case Rep. 2015; 12: 108–111. Published online 2015 May 29. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.05.031 PMID: PMC4486405) [PubMed]*.
8. *Tumors of the major duodenal papilla Myung-Hwan Kim, MD, Sung-Koo Lee, MD, Doug-Wan Seo, MD, Sun Young Won, MD, Sang Soo Lee, MD, Young-Il Min, MD, Seoul, Korea GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY VOLUME 54, NO. 5, 2001 609-618 [PubMed]*.
9. *Wen X., Wu W., Wang B., Yao H., Teng X. Signet ring cell carcinoma of the ampulla of vater: immunophenotype and differentiation. Oncol. Lett. 2014; 8: 1687–1692 [PubMed]*.
10. *Fong D., Steurer M., Obrist P., Barbieri V., Margreiter R., Amberger A. et al. Ep-CAM expression in pancreatic and ampullary carcinomas: frequency and prognostic relevance. J Clin Pathol. 2008 Jan. 61(1): 31-5 [Medline]*.

11. Gleisner A.L., Assumpcao L., Cameron J.L., Wolfgang C.L., Choti M.A., Herman J.M. et al. Is resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified? *Cancer*. 2007 Dec 1. 110(11): 2484-92 [Medline].

12. *Guidelines* for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. *Gut*. 2005 Jun. 54 Suppl 5: v1-16 [Medline].

13. Bettschart V., Rahman M.Q., Engelken F.J., Madhavan K.K., Parks R.W., Garden O.J. Presentation, treatment and outcome in patients with ampullary tumours. *Br J Surg*. 2004 Dec. 91(12): 1600-7 [Medline].

14. Chareton B., Coiffic J., Landen S., Bardaxoglou E., Champion J.P., Launois B. Diagnosis and therapy for ampullary tumors: 63 cases. *World J Surg* 1996; 20: 707–12.

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ФАТЕРОВА СОСОЧКА

И.В. Вельма, А.А. Дороговцева

Резюме. Несмотря на многие достижения в области диагностики и лечения онкологических заболеваний, в целом достичь результатов в лечении редких видов рака, таких как рак большого сосочка двенадцатиперстной кишки, – диагностике, выборе стратегии лечения или режима химиотерапии – очень трудно из-за отсутствия стандартного лечения на основе фактических данных.

Для неоперабельных случаев метастаза системная комбинированная терапия антиметаболитами (фторпиримидин и/или гемцитабин) в сочетании с оксалиплатином, на наш взгляд, является лучшим выбором с приемлемым профилем токсичности у пациентов пожилого возраста. Несмотря на наш небольшой опыт, каждая производительная попытка дает надежду на будущее развитие конкретной терапевтической стратегии для рака большого сосочка двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: рак большого сосочка двенадцатиперстной кишки (Ampullary и Periapillary рака), аденокарциномы, химиотерапия.

SUCCESSFUL EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF METASTATIC CANCER OF MAJOR DUODENAL PAPILLA

I. Velma, A. Dorohovtseva

Summary. Despite many advances in diagnosis and treatment of cancer, in general, results in the treatment of rare cancers such as cancer of the major duodenal papilla – diagnosis, choice of treatment strategy or choice of chemotherapy regimen remains very difficult due to the lack of standard treatment based on actual data.

For inoperable cases of metastasis, systemic therapy combination with antimetabolites (florpyrimidyn and/or gemcitabine) in combination especially with oxaliplatin – in our opinion is the best choice, with acceptable toxicity profile in patients of advanced age. Despite our small experience, every productive attempt is giving hope for the future development of specific therapeutic strategy for cancer of the major duodenal papilla.

Keywords: cancer of the major duodenal papilla (Ampullary and Periapillary cancer), adenocarcinoma, chemotherapy.