

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БИЛИАРНОГО РАКА

**Коллектив авторов:** Бредер В.В., Косырев В.Ю., Ледин Е.В.

**DOI:** 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-352-366

**Ключевые слова:** холангиоцеллюлярный рак, внутривенечная холангиокарцинома, внепеченочная холангиокарцинома, опухоль Клацкина, рак желчного пузыря, химиотерапия, химиолучевая терапия, абляция, СА-19-9.

## I. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Для стадирования применяется 7-я редакция классификации TNM Международного противоракового союза AJCC/UICC ([uicc.org/resources/tnm](http://uicc.org/resources/tnm)), отдельная для внутри- и внепеченочных хиларных желчных протоков. 1 января 2017 г. вышла 8-я редакция классификации AJCC/UICC, включающая большое количество изменений в определении категорий T и N.

### I.1. Стадирование рака желчного пузыря

7-я редакция классификации AJCC/UICC:

T – первичная опухоль:

- TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- T0 – первичная опухоль не определяется;
- Tis – рак in situ;
- T1 – опухоль прорастает в собственную пластинку или мышечный слой;
  - T1a – опухоль прорастает в собственную пластинку;
  - T1b – опухоль прорастает в мышечный слой;
- T2 – опухоль прорастает в перимускулярную соединительную ткань; нет распространения на серозу или врастания в печень;
- T3 – опухоль прорастает в серозу (висцеральную брюшину) и/или прямая инвазия в печень и/или другие соседние органы и структуры (желудок, 12-перстная кишка, ободочная кишка, поджелудочная железа, сальник, экстрапеченочные желчные протоки);

- T4 – инвазия опухоли в воротную вену или печеночную артерию, или инвазия двух и более органов и структур;
- N – регионарные лимфатические узлы:
- NX – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;
  - N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
  - N1 – поражение лимфатических узлов вдоль пузырного протока, общего желчного протока, печеночной артерии и/или воротной вены;
  - N2 – поражение парааортальных, паракавадных, верхних мезентериальных и/или чревных лимфатических узлов.
- M – отдаленные метастазы:
- M0 – нет отдаленных метастазов;
  - M1 – есть отдаленные метастазы.
- Группировка рака желчного пузыря по стадиям представлена в табл. 1.

**Таблица 1. Группировка рака желчного пузыря по стадиям**

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия IIIA	T3	N0	M0
Стадия IIIB	T1–3	N1	M0
Стадия IVA	T4	N0–I	M0
Стадия IVB	Любая T	N2	M0
	Любая T	Любой N	M1

## 1.2. Стадирование рака внутривенечных желчных протоков

T – первичная опухоль:

- Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- T0 – первичная опухоль не определяется;
- T1 – солитарная опухоль без инвазии сосудов;
- T2 – солитарная опухоль до 5 см в наибольшем измерении с инвазией сосудов, или множественные опухоли до 5 см в наибольшем измерении без инвазии сосудов;
- T3A – множественные опухоли более 5 см в наибольшем измерении без инвазии сосудов;
- T3B – солитарная опухоль или множественные опухоли любого размера с инвазией главных ветвей воротной или печеночных вен;

- T4 – опухоль (и) с распространением на прилежащие органы за исключением желчного пузыря или с перфорацией висцеральной брюшины.  
Примечание: для классификации плоскость, проецируемая между ложем желчного пузыря и нижней полой веной, делит печень на две доли.

N – регионарные лимфатические узлы:

- Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;
- N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
- N1 – имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами. Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы ворот печени (расположенные в печеночно-двенадцатиперстной связке).

M – отдаленные метастазы:

- Mx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;
- M0 – нет признаков отдаленных метастазов;
- M1 – имеются отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям рака внутривороточных желчных протоков представлена в табл. 2.

**Таблица 2. Группировка по стадиям рака внутривороточных желчных протоков**

Стадия	T	N	M
I	1	0	0
II	2	0	0
IIIА	3	0	0
IIIВ	1–3	I	0
IVА	4	Любая	0
IVВ	Любая	Любая	I

### 1.3. Стадирование рака внепеченочных желчных протоков (в области ворот печени)

T – первичная опухоль:

- TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- T0 – первичная опухоль не определяется;
- Tis – рак in situ (внутрипротоковая опухоль);
- T1 – опухоль прорастает до мышечного слоя или фиброзной ткани протока;
- T2a – опухоль прорастает за пределы стенки протока с инвазией в окружающую жировую ткань;
- T2b – опухоль прорастает в прилежащую паренхиму печени;
- T3 – опухоль прорастает в ветвь воротной вены или печеночной артерии с одной стороны;

- T4 – опухоль прорастает в главный ствол воротной вены или ее ветви с обеих сторон; или инвазия общей печеночной артерии; или распространение опухоли на протоки 2 порядка с обеих сторон; поражение протоков 2-го порядка с одной стороны с инвазией контралатеральной ветви воротной вены и печеночной артерии.

N – регионарные лимфатические узлы:

- NX – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;
- N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
- N1 – поражение лимфоузлов вдоль пузырного протока, общего желчного протока, печеночной артерии и/или воротной вены;

M – отдаленные метастазы:

- M0 – нет отдаленных метастазов;
- M1 – есть отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям рака внепеченочных желчных протоков представлена в табл. 3.

**Таблица 3. Группировка по стадиям рака внепеченочных желчных протоков (в области ворот печени)**

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2a – b	N0	M0
Стадия IIIA	T3	N0	M0
Стадия IIIB	T1–3	N1	M0
Стадия IVA	T4	N0–I	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

Модифицированная система стадирования Bismuth-Corlette классифицирует опухоли проксимальных желчных протоков на 4 типа, основанные на степени вовлечения в опухолевый процесс желчных протоков (табл. 4).

**Таблица 4. Классификация Bismuth – Corlette (для рака проксимальных желчных протоков)**

Тип I	Поражение общего печеночного протока
Тип II	Поражение слияния печеночных протоков
Тип IIIA	Поражение правого печеночного протока
Тип IIIB	Поражение левого печеночного протока
Тип IV	Поражение обоих печеночных протоков

## 1.4. Стадирование рака внепеченочных желчных протоков (дистальные – ниже впадения пузырного протока)

T – первичная опухоль:

- T<sub>X</sub> – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- T<sub>0</sub> – первичная опухоль не определяется;
- T<sub>is</sub> – рак in situ (внутрипротоковая опухоль);
- T<sub>1</sub> – опухоль ограничена стенкой протока;
- T<sub>2</sub> – опухоль распространяется за пределы стенки протока;
- T<sub>3</sub> – опухоль прорастает в желчный пузырь, печень, поджелудочную железу, 12-перстную кишку или другие соседние органы;
- T<sub>4</sub> – инвазия опухоли в чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию;

N – регионарные лимфатические узлы:

- N<sub>X</sub> – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;
- N<sub>0</sub> – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
- N<sub>1</sub> – есть поражение регионарных лимфатических узлов (вдоль холедоха, общей печеночной артерии, позади чревного ствола, задние и передние панкреатодуоденальные, вдоль верхней брыжеечной вены и правой полуокружности верхней брыжеечной артерии).

M – отдаленные метастазы:

- M<sub>0</sub> – нет отдаленных метастазов;
- M<sub>1</sub> – есть отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям рака внепеченочных желчных протоков (дистальных) представлена в табл. 5.

**Таблица 5. Группировка по стадиям рака внепеченочных желчных протоков (дистальных)**

Стадия 0	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IA	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IB	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IIA	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IIB	T <sub>1-3</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия III	T <sub>4</sub>	Любая N	M <sub>0</sub>
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M <sub>1</sub>

## 1.5. Анатомическая и гистологическая классификация

Рак билиарного тракта – группа опухолей, развивающихся из эпителия желчного пузыря и желчных протоков. Среди пациентов с билиарным раком треть случаев составляют опухоли желчных протоков, две трети – опухоли желчного

пузыря. Холангиокарциномы разделяют на внутри- и внепеченочные, а также на опухоли желчных протоков ворот печени (опухоль Клацкина). Рак внепеченочных желчных протоков встречается значительно чаще: на опухоль Клацкина приходится 50% от числа холангиокарцином, на опухоли дистальной локализации – 42%, внутрипеченочное поражение встречается в 8% случаев. Среди опухолей желчного пузыря чаще всего встречаются аденокарциномы (80%), возможны и другие варианты: плоскоклеточный, анапластический, мелкоклеточный рак, лимфомы, саркомы. Более 90% случаев холангиокарцином составляют аденокарциномы, чаще – муцинозные (>80%). По характеру роста аденокарциномы желчных путей делятся на три типа:

- Склерозирующий (скиррозный). Чаще развивается во внепеченочных желчных протоках, характеризуется сложностью верификации и низкой резектабельностью;
- Нодулярный. Чаще развивается при внутрипеченочной локализации, характеризуется высокими инвазирующими свойствами и низкой резектабельностью;
- Папиллярный. Характеризуется ранней манифестацией и высокой резектабельностью.

## 2. ДИАГНОСТИКА

Основой диагноза билиарного рака является морфологическое исследование. Биопсия обязательна для подтверждения диагноза при отказе от хирургического вмешательства и планировании лучевой или химиотерапии, а также в случаях сомнительной природы стриктур (например, хирургические вмешательства на протоках в анамнезе, первичный склерозирующий холангит, камни желчных протоков и т.д.). Морфологическая верификация не обязательна при планируемом хирургическом лечении. Решение о выполнении биопсии или обоснованном отказе от ее выполнения должно приниматься на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме.

### 2.1. Обследование

- **Сбор жалоб и анамнеза**
- **Врачебный осмотр, оценка общего состояния по шкале ECOG, общеклиническое обследование**
- **Лабораторная диагностика: общий и биохимический анализы крови, определение онкомаркеров СА19–9, РЭА, АФП (для внутрипеченочного поражения).** Следует учитывать, что уровень СА19–9 повышается при билиарной обструкции, гепатитах, холелитиазе, муковисцидозе и др.
- **МРТ с контрастированием и МРХПГ**
- **КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием**

- Диагностическая лапароскопия. В связи с высокой частотой перитонеального диссеминарования данный метод позволяет отказаться от неоправданной лапаротомии у трети больных, у которых по результатам МРТ/КТ/ПЭТ/КТ процесс представляется резектабельным.
- УЗИ обладает высокой чувствительностью в выявлении расширения желчных протоков и определении уровня обструкции.
- Эндо-УЗИ и ЭРХПГ – по показаниям. Дополнительно к визуализации патологической зоны позволяют выполнить тонкоигольную биопсию или браш-биопсию для морфологической верификации опухоли. В ходе ЭРХПГ при обструкции выполняется стентирование. При недостаточной информативности ЭРХПГ возможно выполнение холангиоскопии для прямой визуализации желчного протока и выполнения биопсии. При недоступности опухоли для эндоскопии рекомендуется выполнение ЧЧХГ.
- ПЭТ/КТ – по показаниям. Не является адекватной заменой диагностической лапароскопии.

Диагностический поиск при подозрении на рак желчных путей следует начинать при билиарной обструкции (например, желтухе, изменении печеночных показателей холестатических свойств, расширении протоков при инструментальных исследованиях) в отсутствие ее альтернативного объяснения, например, холедохолитиаза или патологического образования головки поджелудочной железы. При выявлении несимптомных узловых образований в печени, в первую очередь, следует исключить метастазы опухолей других органов, а также доброкачественные и паразитарные образования. Холангиокарциному следует исключать у пациентов с изолированными образованиями печени, выявленными при инструментальных методах обследования при нормальном уровне АФП, РЭА и СА 19–9 (рис. 1).

Диагноз рака желчного пузыря почти в половине случаев устанавливается случайно в ходе/после холецистэктомии, выполняемой по поводу доброкачественного заболевания. При подозрении на рак желчного пузыря и планируемом хирургическом лечении предоперационное обследование должно включать в себя МРХПГ для дифференцировки злокачественного и доброкачественного поражения желчного пузыря, а также КТ с контрастированием для определения распространенности заболевания.

К факторам риска рака желчного пузыря относятся желчнокаменная болезнь (риск повышается по мере увеличения размера камней и длительности холелитиаза), полипы желчного пузыря более 1 см в диаметре, кальцинация органа, первичный склерозирующий холангит. Пациентам с предрасполагающими к развитию злокачественного заболевания состояниями требуется дифференцированный подход. Очаговые изменения желчного пузыря размером более 20 мм следует исходно рассматривать как злокачественные, обследовать и лечить по программе лечения рака желчного пузыря. Регулярное выполнение УЗИ рекомендовано при полипах

желчного пузыря размером 6–9 мм – каждые 6 мес. в течение 1 года, далее – ежегодно с резекцией полипов в случае увеличения их размеров до 10–20 мм.

Тактика отведения желчи у онкологических больных с механической желтухой опухолевой этиологии учитывает перспективы противоопухолевого лечения, ожидаемую продолжительность жизни пациента, локализацию и распространенность блока желчеоттока и степень нарушения функции печени. Учитывая возможности внутрипротокового лечения опухолей (фотодинамическая терапия, брахитерапия) и частую необходимость длительного доступа к желчным протокам, купирование желчной гипертензии, по сути, является первым этапом для последующих диагностических и лечебных процедур. При определении показаний к желчеотведению необходимо соотносить риски вмешательства и предполагаемую клиническую пользу. Имплантация саморасширяющихся металлических стентов в область опухолевой стриктуры оправдана только тогда, когда нет сомнений в диагнозе, отсутствуют перспективы специального противоопухолевого лечения и ожидаемая продолжительность жизни больного не превышает 3 мес. Во всех остальных случаях показано выполнение чрескожной чреспеченочной холангиостомии (одно/двухсторонней, в зависимости от уровня блока и степени разобщения внутривнутрипеченочных протоков) либо, при высоком риске развития тяжелых осложнений, эндоскопическая транспапиллярная установка съемного пластикового стента.

## 3. ЛЕЧЕНИЕ

### 3.1. Локализованные формы

Операция остается единственным методом, способным излечить пациента с опухолью билиарного тракта. Цель хирургического лечения – достижение R0-резекции, что ассоциируется с наибольшей выживаемостью.

При раке желчного пузыря резектабельны от 10 до 30% опухолей. При выявлении потенциально резектабельной опухоли показано выполнение резекции en bloc желчного пузыря с прилежащей паренхимой печени (анатомическая или неанатомическая резекция) и регионарных лимфоузлов или внепеченочных желчных протоков. При случайном выявлении рака желчного пузыря во время холецистэктомии или при T1b-стадии или большем поражении по результатам гистологического исследования рекомендуется выполнение повторной операции. Частота R0-резекций во время повторной операции варьируется вследствие дополнительных находок в ходе релапаротомии.

При опухоли Клацкина хирургические подходы определяются на основании стадирования по Bismuth-Corlette и предполагают выполнение различных уровней резекции печени. Основными прогностическими факторами являются край резекции, наличие лимфоваскулярной инвазии и метастазов в лимфатических узлах.

При внутривнутрипеченочной холангиокарциноме операцией выбора является резекция печени, целью которой является достижение негативных краев, что ассоциируется с лучшей выживаемостью. Поражение регионарных лимфатических узлов является важнейшим прогностическим фактором. Другими прогностическими

факторами являются размер первичной опухоли, степень дифференцировки, наличие сосудистой или периневральной инвазии, опухолевых сателлитов. Послеоперационная 5-летняя выживаемость варьирует от 20 до 43%.

При внепеченочной холангиокарциноме, как правило, требуется выполнение резекции головки поджелудочной железы и лимфодиссекции, т.е. выполнение стандартной панкреатодуоденальной резекции. Основными прогностическими факторами являются поражение лимфатических узлов (N) и глубина инвазии опухоли (T). 5-летняя выживаемость при интактных лимфатических узлах составляет от 54–62%, при пораженных лимфатических узлах – около 20%.

При внутри- и внепеченочной холангиокарциноме повышенный уровень СА19–9 связан с неблагоприятным прогнозом.

### 3.2. Адьювантная терапия

Роль адьювантной терапии при билиарном раке пока окончательно не определена, что связано с недостатком данных проспективных рандомизированных исследований.

На основании единственного исследования III фазы рекомендовано назначение в адьювантном режиме капецитабина (8 курсов), применение которого улучшает показатели выживаемости для всех групп больных вне зависимости от поражения лимфатических узлов и степени дифференцировки опухоли, за исключением пациентов с опухолью Клацкина (табл. 6).

На основании ряда исследований II фазы у пациентов с низкодифференцированными опухолями и/или множественным поражением лимфатических узлов может применяться полихимиотерапия (гемцитабин + цисплатин, гемцитабин + капецитабин) (табл. 6).

Тактика лечения после нерадикальной операции (R1/R2) определяется индивидуально. Возможными опциями являются выполнение ре-резекции, системная ХТ (согласно принципам лечения больных с метастатическим процессом) или ХЛТ с фторпиримидинами. По завершении ХЛТ показана системная ХТ капецитабином, однако пациентам с низкодифференцированными опухолями и/или множественными пораженными лимфоузлами может быть назначен режим гемцитабин + цисплатин или гемцитабин + капецитабин.

### 3.3. Местнораспространенный нерезектабельный билиарный рак

Лечение большинства пациентов с нерезектабельным местно-распространенным процессом является паллиативным, а результаты лечения и прогноз мало отличаются от таковых при диссеминированном процессе и, как правило, обусловлены быстро прогрессирующей билиарной обструкцией. Задачами паллиативной терапии являются облегчение симптомов, обусловленных опухолевым ростом, и улучшение качества жизни.

### **3.3.1. Внутривнутрипеченочный местнораспространенный нерезектабельный билиарный рак**

Возможными вариантами лечения местно-распространенной внутривнутрипеченочной карциномы являются ХТ, ХЛТ с последующей ХТ или без нее, а также нехирургические методы абляции/эмболизации. При погранично-резектабельной внутривнутрипеченочной холангиокарциноме инициация лечения возможна с системной ХТ с повторной оценкой резектабельности и принятием решения о хирургическом лечении (рис. 2).

При однозначной нерезектабельности поражения после завершения ХТ (гемцитабин+цисплатин или гемцитабин+капецитабин) может проводиться конформная ЛТ совместно с фторпиримидинами. Альтернативной опцией является проведение стереотаксической ЛТ.

Паллиативный эффект также может достигаться при применении радиочастотной абляции или трансартериальной химиоэмболизации, однако преимущества данных методик перед ХЛТ не доказаны.

### **3.3.2. Внепеченочный местнораспространенный нерезектабельный билиарный рак**

При внепеченочной холангиокарциноме возможно последовательное проведение ХТ (гемцитабин+цисплатин или гемцитабин+капецитабин) со стереотаксической прецизионной конформной ХЛТ с фторпиримидинами. При желтухе, обусловленной обструкцией, ФДТ совместно со стентированием и/или дренированием имеет преимущество перед стентированием и/или дренированием в самостоятельном варианте, в том числе по показателям выживаемости и качеству жизни.

## **3.4. Метастатический билиарный рак**

При неоперабельном или метастатическом процессе, осложненном желтухой, необходимо обеспечить желчеотток, что улучшает качество жизни больного и создает условия для проведения ХТ. При нарушении желчеотведения более, чем в 25% случаев ХТ осложняется холангитом, чаще после реконструкции/дренирования/стентирования желчевыводящих путей. Лечение обострений холангита заключается в ранней антибактериальной терапии (с учетом антибиотикограммы) при обеспечении адекватного оттока желчи. Гипербилирубинемия  $>2-3$  ВГН, повышение уровня трансаминаз более, чем в 5–8 раз, признаки стойкого нарушения белково-синтетической функции печени (альбумин плазмы  $<30$  г/л), острый холангит являются относительными противопоказаниями к ХТ. В случаях заболевания на фоне цирроза проведение ХТ сопряжено с частыми и выраженными осложнениями.

### 3.4.1. Химиотерапия I линии

Комбинация гемцитабина с цисплатином является стандартной схемой лечения в I линии терапии нерезектабельного, рецидивирующего или метастатического рака желчевыводящих путей и обеспечивает медиану продолжительности жизни 11,7 мес. при сравнении с 8,1 мес. при монотерапии гемцитабином (табл. 6). Пациенты получают данное преимущество вне зависимости от возраста (более или менее 65 лет), локализации первичного очага (внутри- или внепеченочные желчные протоки, желчный пузырь), распространенности заболевания (местнораспространенный процесс или генерализованное заболевание), предшествующей терапии (хирургическое лечение или стентирование). Однако, пациенты с функциональным статусом ECOG 2 балла получают большее преимущество при монотерапии гемцитабином или фторпиримидинами.

У пациентов с нарушением функции почек цисплатин может быть заменен на оксалиплатин.

Комбинация гемцитабина и капецитабина является эффективной и хорошо переносимой опцией, о чем свидетельствует ряд исследований II фазы.

Монотерапия капецитабином – приемлемая схема лечения ослабленных пациентов, менее эффективна при холангиокарциноме, чем при раке желчного пузыря.

Оптимальная продолжительность I линии терапии составляет 4–6 курсов с возможностью пролонгации лечения (при достижении и нарастании объективного ответа) до прогрессирования заболевания или развития выраженной клинически значимой токсичности.

### 3.4.2. Химиотерапия II линии

Стандарты химиотерапии II линии не определены ввиду отсутствия проспективных исследований. На основании двух исследований II фазы считается, что максимальное преимущество от ХТ II линии получают пациенты с хорошим функциональным статусом (по шкале ECOG 0–1 балл), чувствительностью опухоли к ХТ I линии, относительно низким уровнем СА-19–9. Схема лечения подбирается эмпирически, нет данных о преимуществе одной схемы над другой. У пациентов с прогрессированием на фоне терапии гемцитабином и цисплатином в качестве II линии может быть назначен оксалиплатин с фторурацилом или капецитабином. При прогрессировании после применявшихся с эффектом гемцитабина и оксалиплатина можно рекомендовать комбинацию иринотекана и фторурацила.

При значительном времени до прогрессирования после I линии (более 6 мес.) возможна реиндукция режима.

Иногда (до 10%) в опухолях билиарного тракта обнаруживаются эффективно таргетируемые активирующие онкогенные нарушения – мутация B-RAF, транслокации ALK.

Таблица 6. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии билиарного рака

Название режима	Схема лечения
<b>Монохимиотерапия</b>	
	<b>Гемцитабин</b> 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни, каждые 4 нед.
	<b>Капецитабин</b> 2500 мг/м <sup>2</sup> внутрь в два приема в 1–14-й дни, каждые 3 нед.
<b>Полихимиотерапия</b>	
<b>GemCis</b>	<b>Гемцитабин</b> 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + <b>цисплатин</b> 25 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1 и 8-й дни, каждые 3 нед.
GemOx	<b>Гемцитабин</b> 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + <b>оксалиплатин</b> 100 мг/м <sup>2</sup> в/в 2-часовая инфузия во 2-й день, каждые 3 нед.
GemCap	<b>Гемцитабин</b> 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + <b>капецитабин</b> 1250 мг/м <sup>2</sup> внутрь в два приема в 1–14-й дни, каждые 3 нед.
CapOx	<b>Капецитабин</b> 2000 мг/м <sup>2</sup> внутрь в два приема в 1–14-й дни + <b>оксалиплатин</b> 130 мг/м <sup>2</sup> в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, каждые 3 нед.
FOLFOX	<b>Оксалиплатин</b> 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 2-часовая инфузия в 1-й день + <b>кальция фолинат</b> 400 мг/м <sup>2</sup> в течение 2 часов параллельно с введением оксалиплатина с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м <sup>2</sup> и 46-часовая инфузия 5-ФУ 2400 мг/м <sup>2</sup> (1200 мг/м <sup>2</sup> /сут.), каждые 2 нед.
FOLFIRI	<b>Иринотекан</b> 180 мг/м <sup>2</sup> в/в 90-минутная инфузия в 1-й день + <b>кальция фолинат</b> 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов параллельно с введением иринотекана с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м <sup>2</sup> и 46-часовая инфузия 5-ФУ 2400 мг/м <sup>2</sup> (1200 мг/м <sup>2</sup> /сут.) каждые 2 нед.

Рекомендуемый алгоритм лечения билиарного рака в зависимости от степени распространенности представлен на рис. 3.

## 4. НАБЛЮДЕНИЕ

Целью наблюдения после проведенного радикального лечения является выявление раннего местного прогрессирования, предполагающего возможность применения локальных методов лечения. Известно, что до 65% рецидивов заболевания случаются в первые 2 года наблюдения и лишь 5% рецидивов диагностируются спустя 3 года. Эти данные подтверждают целесообразность наблюдения: КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием, онкомаркеры (если были повышены до операции) – каждые 6 мес. в первые 2 года, далее – ежегодно в течение 3 лет; при невозможности выполнения КТ – УЗИ и R-графия. Характер наблюдения и объем диагностических мероприятий при местно-распространенном/метастатическом процессе определяется видом, эффективностью проводимого лечения и объективным состоянием пациента.

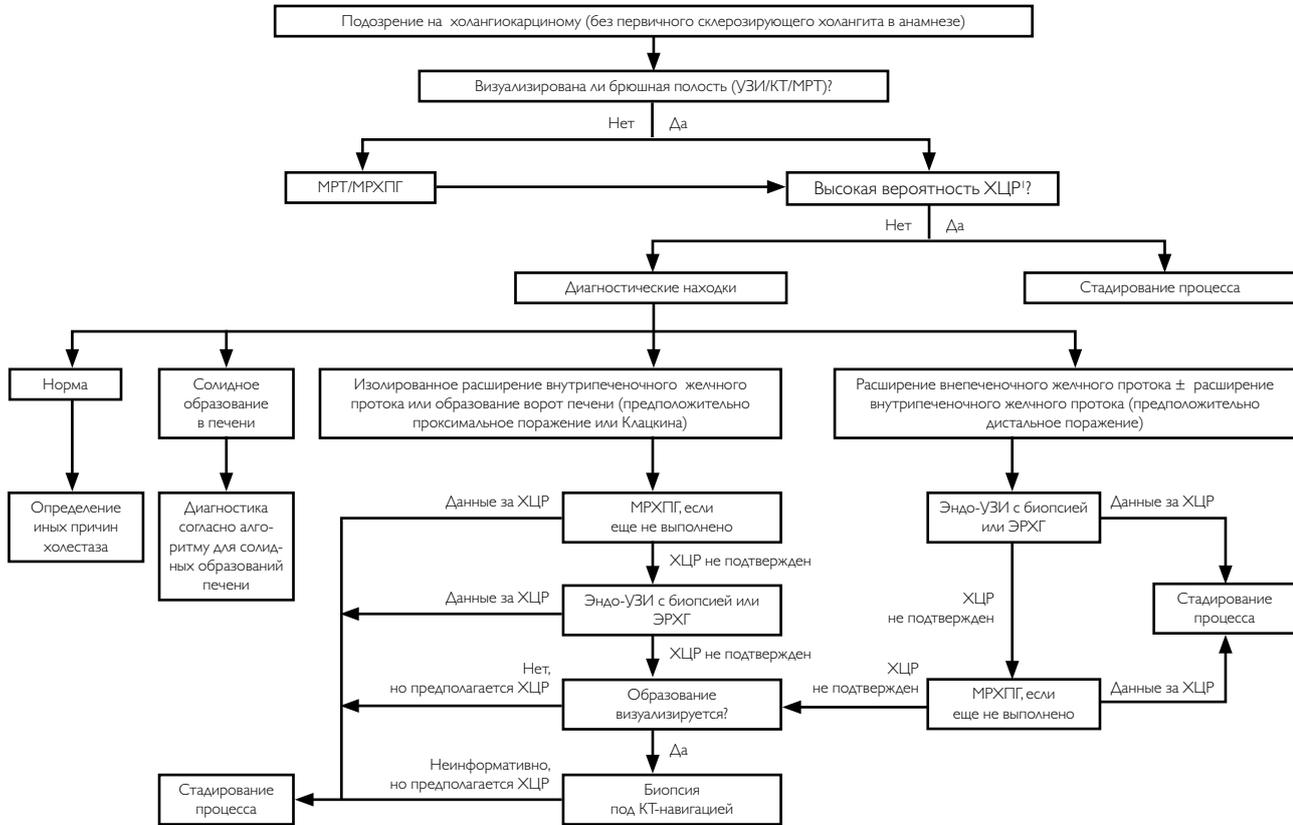


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм диагностики рака желчных протоков

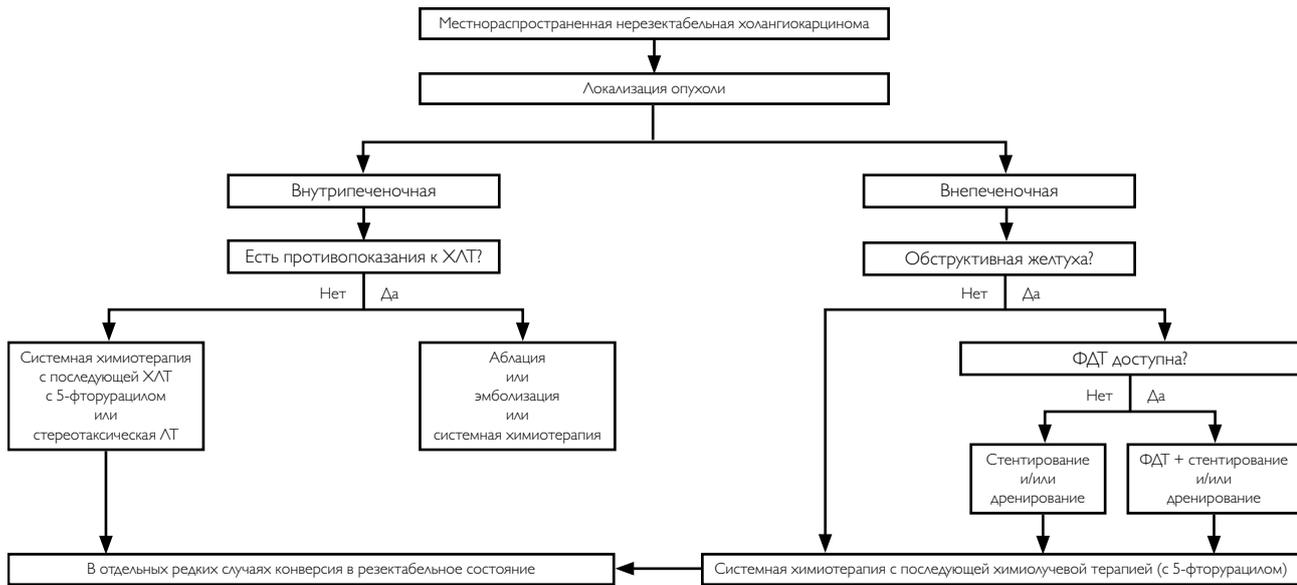


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения местнораспространенного рака желчных путей

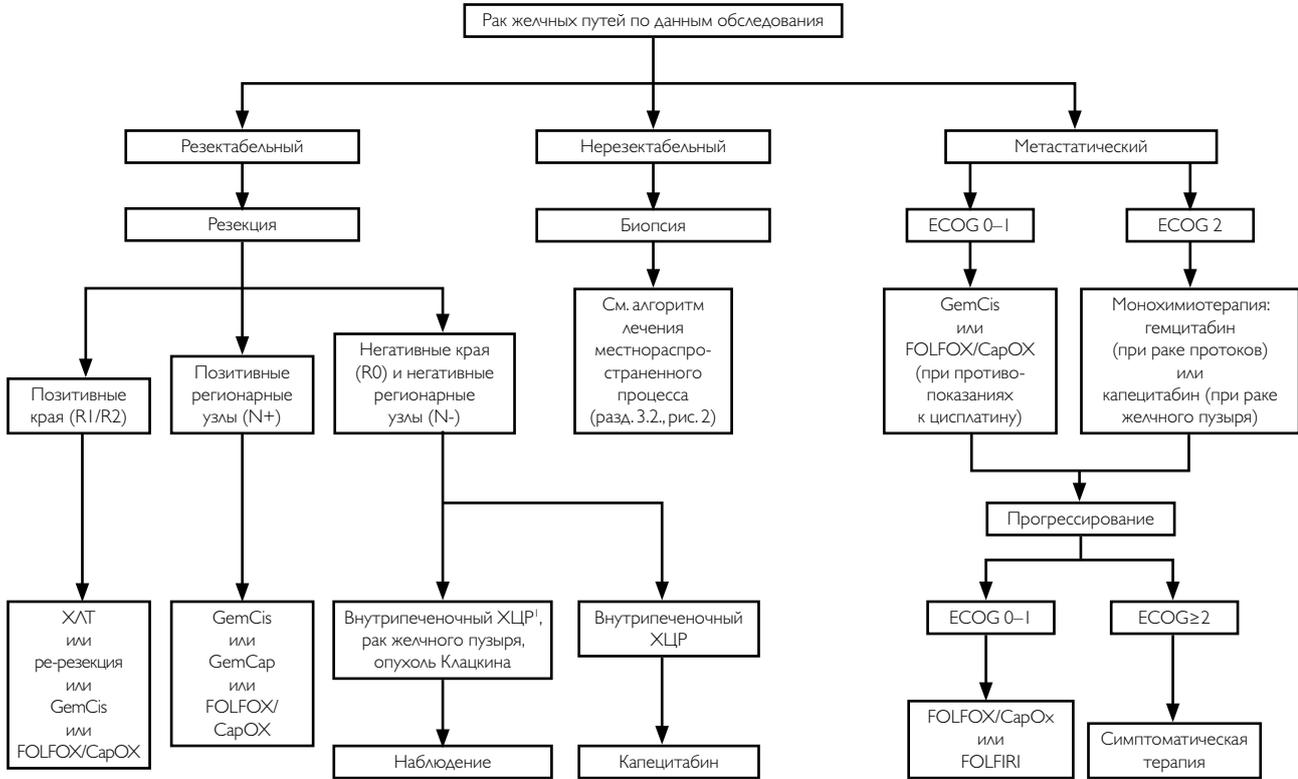


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения билиарного рака