

Приложение
к приказу №180
от «23»июня 2025 года
Министра здравоохранения
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И
РАДИОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО
НОЗОЛОГИИ «РАК ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ И
ФАТЕРОВА СОСОЧКА»**

ТАШКЕНТ – 2025

«УТВЕРЖДАЮ»
**Директор Республиканского
специализированного научно-
практического медицинского центра
онкологии и радиологии**
М.Н. Тилляшайхов



_____ 2025 год

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО
НОЗОЛОГИИ «РАК ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ И
ФАТЕРОВА СОСОЧКА»**

ТАШКЕНТ – 2025

Оглавление

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «РАК ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ И ФАТЕРОВА СОСОЧКА»	5
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ «РАК ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ И ФАТЕРОВА СОСОЧКА»	56
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ «РАК ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ И ФАТЕРОВА СОСОЧКА»	74
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПАЛЛИАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «РАК ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ И ФАТЕРОВА СОСОЧКА»	95

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «РАК
ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ И
ФАТЕРОВА СОСОЧКА»**

ТАШКЕНТ – 2025

1. Вводная часть

- Краткая аннотация. Данный национальный клинический протокол по С22, С22.1, С23, С24, С24.1, С24.8, С24.9 – рак желчевыводящей системы и фатерова сосочка, разработана с целью формирования единой концепции по обеспечению своевременной и качественной диагностики, лечебной тактики, паллиативной помощи направленной на достижение контроля и профилактики рака желчевыводящей системы и фатерова сосочка в соответствии с современными научными данными, основанными на принципах доказательной медицины.

Настоящий национальный клинический протокол по нозологии рака желчевыводящей системы и фатерова сосочка, предназначен для оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения Республики Узбекистан.

- Коды МКБ:

МКБ-10	
Код	Название
C22	– Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков
C22.1	– Рак внутрипеченочных желчных протоков
C23	– Рак желчного пузыря
C24	– Рак внепеченочных желчных протоков
C24.1	– Ампулы фатерова сосочка
C24.8	– Поражение желчных путей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C24.9	– Желчных путей неуточненное
Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1137	
МКБ-11	
Код	Название
2C12	Злокачественные новообразования печени или внутрипеченочных желчных протоков
2C12.00	Гепатоцеллюлярный рак и холангиокарцинома, смешанный вариант
2C12.1	Злокачественное новообразование внутрипеченочных желчных протоков
2C12.10	Внутрипеченочная холангиокарцинома

2C12.1Y	Другое уточненное злокачественное новообразование внутрипеченочных желчных протоков
2C12.1Z	Злокачественное новообразование внутрипеченочных желчных протоков неуточненное
2C13	Злокачественное новообразование желчного пузыря
2C13.0	Аденокарцинома желчного пузыря
2C13.Y	Другое уточненное злокачественное новообразование желчного пузыря
2C13.Z	Злокачественное новообразование желчного пузыря, неуточненное
2C14	Злокачественные новообразования проксимального отдела желчевыводящих путей, пузырного протока
2C14.0	Аденокарцинома проксимального отдела желчевыводящих путей, пузырного протока
2C14.1	Муцинозное кистозное новообразование ассоциированное с инвазивным раком пузырного протока
2C14.2	Нейроэндокринные новообразования пузырного протока
2C14.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования проксимального отдела желчевыводящих путей, пузырного протока
2C14.Z	Злокачественные новообразования проксимального отдела желчевыводящих путей, пузырного протока, неуточненные
2C15	Злокачественные новообразования желчевыводящих путей, дистального отдела желчного протока
2C15.0	Аденокарцинома желчевыводящих путей, дистального отдела желчного протока
2C15.1	Муцинозное кистозное новообразование ассоциированное с инвазивным раком дистального отдела желчного протока
2C15.2	Нейроэндокринные новообразования дистального отдела желчного протока
2C15.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования желчевыводящих путей, дистального отдела желчного протока
2C15.Z	Злокачественные новообразования желчевыводящих путей, дистального отдела желчного протока, неуточненные
2C16	Злокачественные новообразования ампулы Фатерова сосочка
2C16.0	Аденокарцинома ампулы Фатерова сосочка
2C16.1	Нейроэндокринные новообразования ампулы Фатерова сосочка

2C16.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования Фатеровой ампулы
2C16.Z	Злокачественные новообразования Фатеровой ампулы, неуточненные
2C17	Злокачественные новообразования других или неуточненных отделов желчевыводящих путей
2C17.0	Аденокарцинома других или неуточненных отделов желчевыводящих путей
2C17.1	Муцинозное кистозное новообразование с сопутствующей инвазивной карциномой других или неуточненных отделов желчевыводящих путей
2C17.2	Нейроэндокринные новообразования других или неуточненных отделов желчевыводящих путей
2C17.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования других или неуточненных отделов желчевыводящих путей
2C17.Z	Злокачественные новообразования других или неуточненных отделов желчевыводящих путей, неуточненные
2C18	Злокачественные новообразования внепеченочного желчного протока
2C18.0	Внутрипротоковая холангигкарцинома
2C18.1	Муцинозное кистозное новообразование ассоциированное с инвазивной карциномой желчного протока
2C18.2	Нейроэндокринное внутрипротоковое новообразование
2C18.Y	Злокачественные другие уточненные новообразования внепеченочного желчного протока
2C18.Z	Злокачественные новообразования внепеченочного желчного протока, неуточненные
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1630407678	

- **Дата разработки и пересмотра протокола:**

2025-2028 год.

- **Организация, ответственная за разработку национального клинического протокола и стандартов:** Республиканский специализированный научно практический медицинский центра онкологии и радиологии.

ЛИЦА, КОТОРЫЕ ВНЕСЛИ СВОЙ ВКЛАД В РАЗРАБОТКУ НАЦИОНАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ И СТАНДАРТОВ:

- **Члены междисциплинарной рабочей группы**

1. Тилляшайхов Мирзагалеб Нигматович – д.м.н., профессор, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР);
2. Юсупбеков Аброрбек Ахмеджанович – д.м.н., профессор, заместитель директора по науке РСНПМЦОиР;
3. Жураев Миржалол Дехканович – д.м.н., профессор, руководитель абдоминального отдела РСНПМЦОиР;
4. Ибрагимов Шавкат Нарзикулович – д.м.н., руководитель отделения радиологии РСНПМЦОиР;
5. Нишанов Данияр Анарбаевич – д.м.н., заместитель директора по лечебным работам РСНПМЦОиР;
6. Камышов Сергей Викторович – д.м.н., руководитель отделений химиотерапии РСНПМЦОиР;
7. Рахимов Нодир Махаматович – д.м.н., директор межрегионарного хосписа города Самарканда;
8. Исмаилова Муножат Хаётовна – к.м.н., заведующий кафедрой онкологии ташкентской Медицинской Академии;
9. Хасанов Акбар Ибрагимович – д.м.н., руководитель отдела опухолей головы и шеи РСНПМЦОиР;
10. Абдукаримов Хуршид Ганжиевич – д.м.н., руководитель отделения опухолей опорно-двигательной системы РСНПМЦОиР;
11. Ахмедов Одилжон Мухамеджанович – к.м.н., заведующий отдела эндовизуальной хирургии РСНПМЦОиР;

- Список междисциплинарных авторов, дополнительная команда соавторов:

1. Якубов Юсуфджон Кенжаевич – к.м.н., руководитель отделения хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР);
2. Эгамбердиев Дилшод Махмудович – к.м.н., ведущий сотрудник отделения хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны РСНПМЦОиР;
3. Максимкулов Джума Муминович – к.м.н., ведущий сотрудник отделения хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны РСНПМЦОиР;
4. Туйев Хусниддин Насриддинович – ведущий сотрудник отделения хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны РСНПМЦОиР;

5. Соипов Бобур Бахтиёрович – заведующий отделением хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны РСНПМЦОиР;
6. Рахимов Санатжон Собирович – ведущий сотрудник отделения хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны РСНПМЦОиР;
7. Хатамов Акбар Мухаметович – ведущий сотрудник отделения хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны РСНПМЦОиР.

- Рецензенты:

Из республики:

Акбаров Миршавкат Миролимович – д.м.н., профессор, руководитель отделения гепатобилиарной хирургии и трансплантации печени N1 РСНПМЦХ им. акад. В.Вахидова.

Из зарубежа:

Подлужный Данил Викторович - к.м.н., доцент, заведующий отделением абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ “НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина”

- Номер и дата выписки из протокола обсуждения проекта национальных клинических протоколов на заседании междисциплинарной рабочей группы: заседание №5 междисциплинарной рабочей группы состоялось в 22 мая 2025 года.

- Краткое изложение и выписка из протокола заседания ученого совета онкологических направлений, которое было проведено в порядке AGREE: №5 Ученый Совет был проведен 23 мая 2025 года.

Экспертное заключение и редактирование по технической оценке национального клинического протокола и стандартов:

Из республики:

Исламов Хуршид Джамшидович – к.м.н., руководитель отдела колопроктологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Из зарубежа:

Ким Сергей – профессор департамента внешних связей Бундангского госпиталя Сеульского Национального Университета.

Экспертное заключение по оценке национального клинического протокола и стандартов специалистами экспертной группы Министерства здравоохранения:

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.Э, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

Выписка из протокола заседания координационного совета при Министерстве здравоохранения (дата, номер#).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

ХЦР	–	холангиоцеллюлярный рак
ХК	–	холангиокарцинома
РЖП	–	рак желчного пузыря
ВИЧ	–	вирус иммунодефицита человека
РЭА (СЕА)	–	раковый эмбриональный антиген
АФП	–	альфа-фетопроtein
СА 19-9	–	карбогидратный антиген 19-9
НАЖБП	–	неалкогольная жировая болезнь печени
РЧА	–	радиочастотная аблация
ТАХЭ	–	трансартериальная химиоэмболизация
ТАРЭ	–	трансартериальная радиоэмболизация
ФДТ	–	фотодинамическая терапия
НСV	–	вирус гепатита С
НВV	–	вирус гепатита В
АЛТ	–	аланинаминотрансфераза
АСТ	–	аспартатаминотрансфераза
в/в	–	внутривенно
в/м	–	внутримышечно
ЕД	–	единицы
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
ЗНО	–	злокачественное новообразование
ИФА	–	иммуноферментный анализ

КТ	– компьютерная томография
ЛТ	– лучевая терапия
МНО	– международное нормализованное отношение
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОАК	– общий анализ крови
ОАМ	– общий анализ мочи
п/к	– подкожно
ПТВ	– протромбиновое время
ПТИ	– протромбиновый индекс
ПЭТ	– позитронно –эмиссионная томография
ССС	– сердечно-сосудистая система
УЗДГ	– ультразвуковое доплерография
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХГВ	– хронический гепатит В
ХГС	– хронический гепатит С
ХГД	– хронический гепатит D
ЭГДС	– эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭхоКГ	– эхокардиография
per os	– перорально
ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа
RECIST	– Response evaluation criteria in solid tumours, Критерии оценки ответа солидных опухолей на терапию
TNM	– Tumor Nodulus Metastasis - международная классификация стадий злокачественных новообразований

- Пользователи национального протокола и стандарта по данной нозологии:

- Врачи- онкологи;
- Абдоминальные онкологи;
- Врачи- взрослые хирурги;

- Врачи гепатологи;
- Химиотерапевты
- Радиотерапевты,
- Врачи общей практики;
- Организаторы здравоохранения;
- Врачи-терапевты;
- Студенты медицинских ВУЗов, магистры, ординаторы и аспиранты.

- Категория пациентов соответствующие данному клиническому протоколу и стандарту по данной нозологии: взрослые (старше 18 лет).

- Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины:

Таблица 1 – Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2 – Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа

2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Недостаточные доказательства эффективности или польза не перевешивает риск или существуют недостатки (нежелательные явления, высокая стоимость), вмешательство может быть рассмотрено
4	Несравнимые исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3 – Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	<i>Сильная рекомендация:</i> все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными
B	<i>Условная рекомендация:</i> не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными
C	<i>Слабая рекомендация:</i> отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными

2. Основная часть

1. Введение

К опухолям билиарного тракта относят опухолевое поражение желчного пузыря (С23) и холангиокарциномы (ХЦР) – новообразования, происходящие из эпителия желчных протоков. Холангиокарциномы делятся по анатомическому расположению на внутри- (С22.1) и внепеченочные (С24). Рак внепеченочных желчных протоков встречается значительно чаще, на долю рака в зоне ворот печени (опухоли Клацкина) приходится 50%, рака дистальной локализации — 42%, внутрпеченочного — 8%. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34303806/>).

2. Общая характеристика нозологии (ссылка на использованный источник: <https://www.esmo.org/guidelines>)

По данным Международного Агентства Изучения Рака – GLOBOCAN, в 2022 году всего выявлено 866 136 случаев рака печени и внутривенных желчных протоков и 758 725 человек умерли от этих видов рака (https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=11)

Рак желчного пузыря (РЖП) – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия желчного пузыря; является наиболее распространенным из всех видов рака желчных путей. РЖП характеризуется местной и сосудистой инвазией, обширным региональным лимфогенным и гематогенным метастазированием.

Рак желчных протоков (холангиокарцинома) – злокачественная опухоль, происходящая из эпителия желчных протоков.

Опухоли ампулы Фатерова сосочка (ампулярные опухоли) могут обладать кишечными или панкреатобилиарными свойствами, однако в действительности до 40% карцином имеют смешанное происхождение, что отражается на их иммунофенотипе. Ампулярный рак кишечного типа имеет лучший прогноз, чем панкреатобилиарный.

Ампулярные карциномы анатомически подразделяют на 4 подтипа: периапулярные, интраампулярные, ампулярные протоковые и ампулярные неклассифицируемые. Пери- и интраампулярные аденокарциномы, как правило, имеют кишечное происхождение, а ампулярные протоковые — панкреатобилиарное. Неклассифицируемые карциномы составляют самую гетерогенную группу со всеми возможными типами, включая смешанный (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23812550/>).

Факторами риска развития РЖП являются заболевания, связанные с наличием хронического воспаления, в том числе желчекаменная болезнь. К другим факторам риска относятся: полипы желчного пузыря более 1 см. в диаметре, хронические инфекции, склерозирующий холангит, аденоматоз желчного пузыря. Воспалительные заболевания кишечника, в результате хронического воспаления, также приводят к раку этого органа [1-3].

Заболевания, предшествующие развитию ХЦР: склерозирующий аутоиммунный холангит, хронический холангит инфекционной природы, болезнь Caroli, хроническая гельминтная инвазия (*Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* и *Opisthorchis felinus*). Желчнокаменная болезнь не связана с этиологией холангиокарциномы. Потенциальными факторами риска для развития холангиокарцином являются воспалительные заболевания кишечника, а также инфицированность вирусными гепатитами HCV, HBV, цирроз печени, сахарный

диабет, ожирение, алкоголь, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и курение [4-6].

Холангиоцеллюлярный рак (рак желчного пузыря и желчных протоков) является редкой злокачественной опухолью. В структуре заболеваемости и смертности опухоли оцениваются совместно. В Российской Федерации в 2014 году ХЦР зарегистрирован у 3477 больных, умер от данного заболевания в 2014 году 3751 пациент [7]. Заболеваемость увеличивается с возрастом, женщины заболевают ХЦР чаще мужчин [8].

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2023 год, заболеваемость раком желчевыводящей системы на 100 тыс населения составляет 0,5 случаев. В 2023 году впервые выявлены всего 182 больных раком желчевыводящей системы. Из них, активно во время профилактических осмотров было выявлено 6,0% случаев. Удельный вес больных с диагнозом рак желчевыводящей системы, подтвержденным морфологически составляет 83%. 1,6% случаев выявлен в I стадии заболевания, 25,8% - во II стадии, 44,5% - в III стадии и 25,8% - на IV стадии. У 2,2% больных стадия заболевания не удалось установить. В начале 2025 года с раком желчевыводящей системы под диспансерным наблюдением состояли 373 больные и болезненность составлял 1,0 на 100 тысяч населения. 5-летняя выживаемость при раке желчевыводящей системы в республике составляет 18,0% и смертность – 0,3%.

3. Клиническая классификация:

Среди опухолей билиарного тракта, около 80% рака желчного пузыря представлены аденокарциномой (в том числе - папиллярная 6% и муцинозная 5%), возможны и другие эпителиальные варианты – плоскоклеточный рак, анапластический рак, мелкоклеточный рак. Очень редки не эпителиальные опухоли - карциноид, саркомы и лимфомы [9]. 60% опухолей возникают в области дна желчного пузыря, 30% - в области тела и 10% - в шейке.

ХЦР классифицируются в зависимости от анатомического расположения. Внутри- печеночные холангиокарциномы расположены в пределах печеночной паренхимы. Холангиокарциномы, происходящие в любом месте в области соединения правого и левого долевых протоков или общего желчного протока (в том числе интрапанкреатической части общего желчного протока), классифицируются как внепеченочные. Рак внепеченочных желчных протоков встречается значительно чаще рака внутripеченочных желчных протоков, на долю рака в зоне ворот печени (опухоль Клацкина) относится 50%, дистальной локализации – 42% и внутripеченочного ХЦР - 8% [10]. К билиарному раку не относят рак Фатерова сосочка.

Более 90% ХЦР – аденокарциномы, 80% из них продуцируют муцин. Различают склерозирующие (более часто при раке внепеченочных желчных протоков), нодулярные (при интрапеченочном раке), папиллярные. Холангиокарциномы разделены на 3 гистологических типа на основе их моделей роста: объем-формирующий; перидуктально-инфильтративный и внутрипротоковый [11].

Опухоли ампулы Фатерова сосочка (ампулярные опухоли) могут обладать кишечными или панкреатобилиарными свойствами, однако в действительности до 40% карцином имеют смешанное происхождение, что отражается на их иммунофенотипе. Ампулярный рак кишечного типа имеет лучший прогноз, чем панкреатобилиарный.

Аденокарциномы кишечного типа по своему ИГХ профилю идентичны аденокарциномам толстой кишки, а аденокарциномы панкреатобилиарного типа — опухолям из эпителия панкреатического протока или терминального отдела общего желчного протока. Помимо традиционных типов, существуют редко встречающиеся муцинозная аденокарцинома, дискогезивная карцинома, медулярный рак, аденосквамозный рак, нейроэндокринные раки (мелко-крупноклеточные), смешанная нейроэндокринно-ненейроэндокринная опухоль (MINEN), недифференцированный рак.

Для дифференциальной диагностики различных типов ампулярной аденокарциномы при невозможности определения на гистологическом уровне используют следующие иммуногистохимические маркеры:

- для определения интестинального (кишечного) типа: муцины 2 и 5АС, цитокератин 20, CDX2;
- для определения панкреатобилиарного типа: цитокератин 7, муцин 1, S100P;
- при смешанном варианте выделяют преобладающий фенотип.

Ампулярные карциномы анатомически подразделяют на 4 подтипа: периапулярные, интрапулярные, ампулярные протоковые и ампулярные неклассифицируемые. Пери- и интрапулярные аденокарциномы, как правило, имеют кишечное происхождение, а ампулярные протоковые — панкреатобилиарное. Неклассифицируемые карциномы составляют самую гетерогенную группу со всеми возможными типами, включая смешанный. Установлена связь между гистологическими типами опухолей Фатерова сосочка и генетическими особенностями. Панкреатобилиарный подтип чаще имеет генные сигнатуры аденокарциномы поджелудочной железы с высокой частотой мутаций KRAS. Кишечный тип ближе к толстокишечным характеристикам с более высокой частотой мутации APC и PIK3CA, более частым повышением мутационной нагрузки (TMB) и микросателлитной нестабильности (MSI-H).

3.1. Стадирование:

3.1.1. Стадирование по системе TNM7 (2010)

Диагноз должен быть подтвержден гистологически.

А) Рак желчного пузыря

T – первичная опухоль:

T_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли; T₀ – первичная опухоль не определяется;

T_{is} – рак in situ;

T₁ – опухоль прорастает в собственную пластинку или мышечный слой; T_{1a} – опухоль прорастает в собственную пластинку;

T_{1b} – опухоль прорастает в мышечный слой;

T₂ – опухоль прорастает в перимускулярную соединительную ткань; нет распространения на серозу или вращения в печень;

T₃ – опухоль прорастает в серозу (висцеральную брюшину) и/или прямая инвазия в печень и/или другие соседние органы и структуры (желудок, ДПК, 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:

N_x – 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.

Таблица 4 - Группировка по стадиям РЖП

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	N0–1	M0
Стадия IVB	Любая T	N2	M0
	Любая T	Любой N	M1

Б) Внутрипеченочная ХК (классифицируется также, как и ГЦР).

T – первичная опухоль:

T_x – 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.

T_{3A} – множественные опухоли более 5 см в наибольшем измерении без инвазии сосудов,

T_{3B} – 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. Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы ворот печени (расположенные в печеночно-двенадцатиперстной связке).

N_x – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N₀ – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N₁ – имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.

M – отдаленные метастазы:

M_x – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов,

M₀ – нет признаков отдаленных метастазов,

M₁ – имеются отдаленные метастазы.

pTNM – патогистологическая классификация.

Требования к определению категорий pT, pN, pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N, M.

G – гистопатологическая дифференцировка:

G_x – степень дифференцировки не может быть установлена,

G₁ – высокая степень дифференцировки,

G₂ – средняя степень дифференцировки,

G₃ – низкая степень дифференцировки, G₄ – недифференцированные опухоли.

Таблица 5 – Группировка по стадиям внутривенечного ХЦР

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

В) Рак внепеченочных желчных протоков.

Классификация рака проксимальных желчных протоков (опухоли с поражением желчного дерева выше впадения пузырного протока).

T – первичная опухоль:

T_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T₀ – первичная опухоль не определяется;

T_{is} – рак in situ (внутрипротоковая опухоль);

T₁ – опухоль прорастает до мышечного слоя или фиброзной ткани протока;

T_{2a} – опухоль прорастает за пределы стенки протока с инвазией в окружающую жировую ткань;

T_{2b} – 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 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.

Таблица 6 - группировка по стадиям рака проксимальных желчных протоков

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2a–b	N0	M0
Стадия IIIA	T3	N0	M0
Стадия IIIB	T1–3	N1	M0
Стадия IVA	T4	N0–1	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

Модифицированная система стадирования Bismuth-Corlette классифицирует опухоли проксимальных желчных протоков на 4 типа, основанные на степени участия желчных протоков (таб. 7).

Таблица 7 – 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

Классификация рака дистального отдела внепеченочных желчных протоков (поражение ниже впадения пузырного протока).

T – первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

Tis – рак in situ (внутрипротоковая опухоль);

T1 – опухоль ограничена стенкой протока;

T2 – опухоль распространяется за пределы стенки протока;

T3 – опухоль прорастает в желчный пузырь, печень, поджелудочную железу, двенадцатиперстную кишку или другие соседние органы

T4 – инвазия опухоли в чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию;

N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – 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:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – есть отдаленные метастазы.

Таблица 8 - группировка по стадиям рака дистальных желчных протоков

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T2	N0	M0
Стадия IIА	T3	N0	M0
Стадия IIВ	T1–3	N1	M0
Стадия III	T4	Любая N	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

Г) Стадирование рака Фатерова сосочка

T — первичная опухоль:

Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 — первичная опухоль не определяется;

Tis — рак in situ;

T1-опухоль ограничена ампулой Фатерова сосочка или сфинктером Одди или

прорастает за пределы сфинктера Одди и/или в подслизистый слой ДПК;

T1a — опухоль ограничена ампулой Фатерова сосочка или сфинктером Одди;

T1b — опухоль прорастает за пределы сфинктера Одди и/или в подслизистый слой ДПК;

T2 — опухоль прорастает в мышечный слой ДПК;

T3 — опухоль непосредственно инвазирует в поджелудочную железу (до 0,5 см) или распространяется более чем на 0,5 см по поджелудочной железе, или распространяется в перипанкреатическую или перидуоденальную ткань или серозную оболочку ДПК без вовлечения чревного ствола или верхней брыжеечной артерии;

T3a — опухоль непосредственно прорастает в поджелудочную железу (до 0,5 см);

T3b — опухоль распространяется более чем на 0,5 см по поджелудочной железе, или распространяется в перипанкреатическую или перидуоденальную ткань или серозную оболочку ДПК без вовлечения чревного ствола или верхней брыжеечной артерии;

T4 — опухоль поражает чревный ствол, верхнюю брыжеечную артерию и/или общую печеночную артерию независимо от размера

N — регионарные лимфатические узлы:

NX — недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 — поражение одного-трех регионарных лимфатических узлов;

N2 — поражение четырех и более лимфатических узлов

Поджелудочная железа и периапулярная область окружены богатой сетью лимфатических узлов, требующих оценки для точного стадирования. Регионарными являются перипанкреатические лимфатические узлы, включающие в себя также узлы вдоль печеночной артерии и воротной вены.

M — отдаленные метастазы:

M0-нет признаков отдаленных метастазов;

M1-имеются отдаленные метастазы.

Таблица 9. Группировка рака Фатерова сосочка по стадиям.

Стадия	T	N	M
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b, T2	N0	M0

Стадия IIА	T3a	N0	M0
Стадия IIВ	T4b	N0	M0
Стадия IIIА	T1a, T1b, T2, T3a, T3b	N1	M0
Стадия IIIВ	T4	Любая N	M0
	Любая T	N2	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

3. Методы, подходы диагностики, подходы медицинских вмешательств и диагностические процессы.

Диагностические критерии постановки диагноза:

- Жалобы и анамнез:

• Рекомендуется тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

Комментарий: *ранние симптомы РЖП (боли в правом верхнем квадранте живота, тошнота, рвота, потеря аппетита) не специфичны, напоминают клинику желчекаменной болезни. Отвращение к пище, желтуха (44%), зуд, лихорадка, увеличение размеров печени и желчного пузыря, асцит – поздние симптомы болезни.*

ХЦР может проявляться только умеренными изменениями в биохимических тестах в сыворотке крови или сопровождается неспецифическими симптомами (лихорадка, потеря веса, боли в животе), симптомы обструкции желчных путей являются редкостью. Внутрпеченочный ХЦР может быть обнаружен случайно при УЗИ брюшной полости, в отличие от внепеченочного ХЦР, манифестация которого часто сопровождается желтухой, вызванной обструкцией желчных протоков [12-13].

- боль;
- потеря массы тела;
- снижение аппетита;
- лихорадка.
- желтушность склер и кожных покровов;
- кожный зуд;
- повышение температуры тела при наличии воспалительных процессов;
- общая слабость;
- темная моча;

- светлый кал;
- металлический привкус во рту

Желтуха – обусловлена проращением опухолью желчного протока и застоем желчи в желчевыводящей системе. Изредка возникает при раке тела и хвоста, в таких случаях вызвана сдавлением общего желчного протока метастазами в лимфатические узлы. Первым симптомом заболевания желтуха бывает редко, чаще ей предшествуют болевые ощущения или потеря массы тела. Желтуха носит механический характер. Развивается постепенно. Интенсивность ее неуклонно нарастает. Желтуха сопровождается изменением цвета мочи и кала. Каловые массы обесцвечиваются. Моча приобретает коричневую окраску, по цвету напоминающую пиво. Иногда изменения мочи и кала возникают до появления желтухи.

Кожный зуд обусловлен раздражением кожных рецепторов желчными кислотами. При желтухе на почве рака поджелудочной железы зуд встречается у большинства заболевших. Обычно он возникает после появления желтухи, чаще при высоком содержании билирубина в крови, но иногда больные отмечают зуд кожных покровов еще в дожелтушном периоде. Кожный зуд значительно ухудшает самочувствие больных, не дает им покоя, вызывает бессонницу и повышенную раздражительность, часто приводит к многочисленным расчесам, следы которых видны на коже.

Потеря массы тела является одним из наиболее важных симптомов. Она обусловлена интоксикацией за счет развивающейся опухоли и нарушением кишечного пищеварения в результате закупорки желчных и панкреатических протоков. Похудание наблюдается у большинства больных, иногда бывает первым симптомом заболевания, предшествуя появлению боли и желтухи.

Снижение аппетита встречается более чем у половины больных. Нередко возникает отвращение к жирной или мясной пище. Похудание и снижение аппетита сочетается с нарастающей слабостью, утомляемостью, иногда — тошнотой и рвотой. Иногда наблюдается чувство тяжести после еды, изжога, часто нарушается функция кишечника, появляется метеоризм, запоры, изредка — поносы. Стул обильный, серо – глинистого цвета с неприятным зловонным запахом, содержит большого количества жира.

- Физикальное обследование

- общий осмотр - кожные покровы (слизистые, склеры) приобретают желтовато-зеленую окраску (verdiniicterus), а при обтурирующих желчевыводящие пути опухолях — характерный землистый оттенок. В случае длительного существования обтурационной желтухи кожные покровы приобретают бронзовый оттенок. При вентильных (свободно перемещающихся) камнях носит ремитирующий характер;
- при опухоли головки поджелудочной железы или большого дуоденального

сосочка выявляется симптом Курвуазье-Террье (в правом подреберье пальпируется увеличенный безболезненный желчный пузырь);

- резко выражен кожный зуд;
- при пальпации болезненность и напряжение мышц в правом подреберье, в эпигастрии. Положительные симптомы Ортнера, Мерфи, Кера, Мюсси-Георгиевского (френикус-симптом).

- Лабораторные исследования:

- **общий анализ крови:** повышение лейкоцитов крови (при холангите) и СОЭ, полачкоядерный сдвиг влево.
- **общий анализ мочи:** цвет тёмный (цвет пива), отсутствует уробилин, много желчных пигментов;
- **биохимический анализ крови:** повышение уровня билирубина за счёт прямой фракции, повышение ЩФ, ГГТП, холестерина; при длительной желтухе повышение трансаминаз и диспротеинемия;
- **коагулограмма:** повышение уровня МНО, понижение протромбинного индекса и фибриногена;
- определение группы крови и резус принадлежность;
- определение билирубина и фракций - увеличение концентрации прямого и непрямого билирубина (УД - Пв. СР - В) [1];
- определение АСТ - умеренное повышение активности (УД - Пв. СР - В) [1];
- определение АЛТ - умеренное повышение активности (УД - Пв. СР - В) [1];
- определение креатинина – в норме, при развитии почечной недостаточности повышение активности (УД - Ш. СР - В) [27];
- определение мочевины - в норме, при развитии почечной недостаточности повышение активности;
- определение щелочной фосфатазы - повышение активности;
- определение общего белка (белковой фракции по показаниям) - гипопроteinемия;
- определение гамма-глутамилтрансфераза - повышение активности;
- гистологическое исследование операционного препарата;

Инструментальные исследования:

- Всем пациентам с подозрением на опухолевую патологию брюшной полости рекомендуется выполнение УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного

пространства с целью ранней диагностики [32, 53].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *обладает высокой чувствительностью в выявлении расширения желчных протоков и определения уровня обструкции.*

- При выявлении при УЗИ опухолевой патологии билиарного тракта рекомендуется выполнить компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием и/или магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием с магнитно-резонансной холангиографией [53].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *КТ является более полезным, чем УЗИ, для выявления поражения лимфатических узлов, инвазии органов и отдаленных метастазов; МРТ может быть полезно для дифференциальной диагностики между доброкачественными опухолями и злокачественными [16].*

- Перед началом лечения всем пациентам рекомендуется выполнить КТ органов грудной клетки для определения распространенности опухолевого процесса [53].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Перед началом лечения рекомендуется выполнить прямые методы контрастирования желчных протоков (ретроградную или антеградную холангиографию), ангиографическое исследование – **ангиографию чревного ствола и его ветвей**, трансартериальную возвратную мезентерикопортографию для определения распространенности опухолевого процесс в отношении магистральных сосудов [53].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- При планировании хирургического лечения рекомендовано выполнить позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ-КТ) с целью исключения отдаленных метастазов в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения [17].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

- При планировании хирургического лечения рекомендуется выполнить

лапароскопию для исключения отдаленных метастазов по результатам КТ/МРТ [2, 8].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *при планировании радикального хирургического лечения высок риск перитонеального метастазирования [2, 18]. В связи с высокой частотой перитонеального диссемирования данный метод позволяет отказаться от неоправданной лапаротомии у трети пациентов, которые по результатам МРТ/КТ/ПЭТ-КТ представляются резектабельными.*

Иные диагностические исследования

Большая часть внутripеченочных холангиокарцином – умеренно-высокодифференцированные тубулярные аденокарциномы [1]. В последнее время [2] ХЦР подразделен на 2 типа с учетом локализации опухоли и ее иммуногистохимических особенностей:

а) билиарный тип с выраженной экспрессией S100P, TFF1, AGR2, в 23% случаев выявляется KRAS-мутация;

б) холангиолярный тип с выраженной экспрессией N-cadherin, лишь в 1% случаев выявляется KRAS-мутация.

Внутripеченочные ХЦР имеют иммуногистохимический профиль, сходный с другими опухолями панкреато-билиарной зоны и верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. В настоящее время не существует ни одной однозначной окраски для подтверждения ХЦР [3]. Как правило, эти опухоли позитивны по отношению к цитокератинам 7,19 (90%), муцину 1 (73,8%) [4] 2.3, AQP-1.

Возможна фокальная экспрессия цитокератина 20 в клетках опухоли, однако в сочетании с экспрессией цитокератинов 7 и 19 необходимо исключать другие опухоли желудочно-кишечного тракта [1].

К наиболее часто встречающимся вариантам данных опухолей относят высоко-умереннодифференцированные аденокарциномы билиарного типа. Большая часть их иммунопозитивна по отношению к раковому эмбриональному антигену, муцинам 1 и 2, p53, цитокератину 7.

ИГХ-картина аденокарцином интестинального типа отлична, характеризуется экспрессией муцина 2, ракового эмбрионального антигена и цитокератина 20 [5].

- До начала лечения всем кандидатам на противоопухолевую химиотерапию настоятельно рекомендовано патолого-анатомическое исследование биопсийного материала с применением иммуногистохимических методов [19,53].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *биопсия необходима для назначения консервативных методов лечения, не обязательна при планировании хирургического вмешательства [19, 51].*

• Рекомендуется молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах KRAS, BRAF в операционном материале, молекулярно-генетическое исследование ALK, NTRK, патолого-анатомическое исследование белка к рецепторам HER2/neu с применением иммуногистохимических методов, определение микросателлитных повторов ДНК в операционном материале методом ПЦР в целях определения тактики дальнейшего лечения [32, 53, 58].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *активирующие мутации, определяющие чувствительность опухоли к таргетной терапии, могут быть выявлены до 10% случаев.*

Исследования более специфичные для опухолей ампулы Фатерова сосочка обследования

- ЭРХПГ является предпочтительным вариантом эндоскопического исследования, позволяющим одновременно визуализировать **ампулу Фатерова сосочка**, выполнить контрастное рентгенологическое исследование панкреатического и желчного протока, выполнить биопсию образования сосочка, ампулярного сегмента холедоха или панкреатического протока, а также нередко установить стент и выполнить билиарную декомпрессию.
- Эндо-УЗИ имеет сопоставимую чувствительность с ЭРХПГ и превосходит КТ и УЗИ в визуализации небольших ампулярных опухолей, позволяя точно определить распространенность опухоли и глубину инвазии.

Перечень обязательных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
2. Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
3. Определение группы крови по системам АВО;
4. Определение резус-фактора;

5. Общий анализ мочи;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV) методом ИФА
8. Комплекс серологических реакций на сифилис;
9. Определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА или ИХЛ
10. ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественно)
11. Рентген исследование (скопия, графия) грудной клетки;
12. МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием и/или МРТ с внутривенным контрастированием и виртуальной холангиографией;
13. Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек, забрюшинного пространства, периферических л/узлов, магистральных сосудов гепатопанкреато-дуоденальной зоны);
14. Рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки;
15. Фиброэзофагогастродуоденоскопия с биопсией;
16. Ретроградная или антеградная холангиография, ангиографическое исследование - целиакография, возвратная мезентерикоportoграфия (по показаниям).
17. Эндохоледохоэальная или пункционная биопсия (по показаниям);
18. Цитологическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) *;
19. Гистологическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) *;
20. ЭКГ;
21. ЭхоКГ;

Перечень дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. Вирус Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР;
2. ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно);
3. ПЦР на COVID-19;
4. Определение КЩС и газов крови;
5. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
6. Стандартное цитогенетическое исследование;

7. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
8. ProBNP;
9. Прокальцитонин;
10. Антитромбин III, Д-димер;
11. Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ;
12. ИФТ периферической крови;
13. Стандартное –цитогенетическое исследование;
14. Иммуногистохимическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) *;
15. Молекулярно-генетическое исследования опухолей (биопсийных и послеоперационных материалов, стеклоблоков, жидкостей, свободно циркулирующие опухоли ДНК);
16. МРТ органов малого таза;
17. Компьютерная томография органов грудной клетки
18. Фиброколоноскопия;
19. КТ головы, шеи с контрастированием;
20. МРТ-головного мозга;
21. Магнитно-резонансная панкреатохолангиография;
22. Чрескожная чреспеченочная холангиография;
23. Гепатобилисцинтиграфия;
24. Эндосонография;
25. Флюоресцентная лапароскопия с УЗИ Фистулохолангиография;
26. Функциональное обследование (ФВД, ЭХО-КГ, нагрузочные пробы и т.п.);
27. Spiroграфия;
28. Рентгенография придаточных пазух носа;
29. Сканирование костей скелета;
30. УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
31. Холтеровское – мониторингирование ЭКГ;
32. ПЭТ/КТ всего тела**;

* В случае если не было проведено ранее;

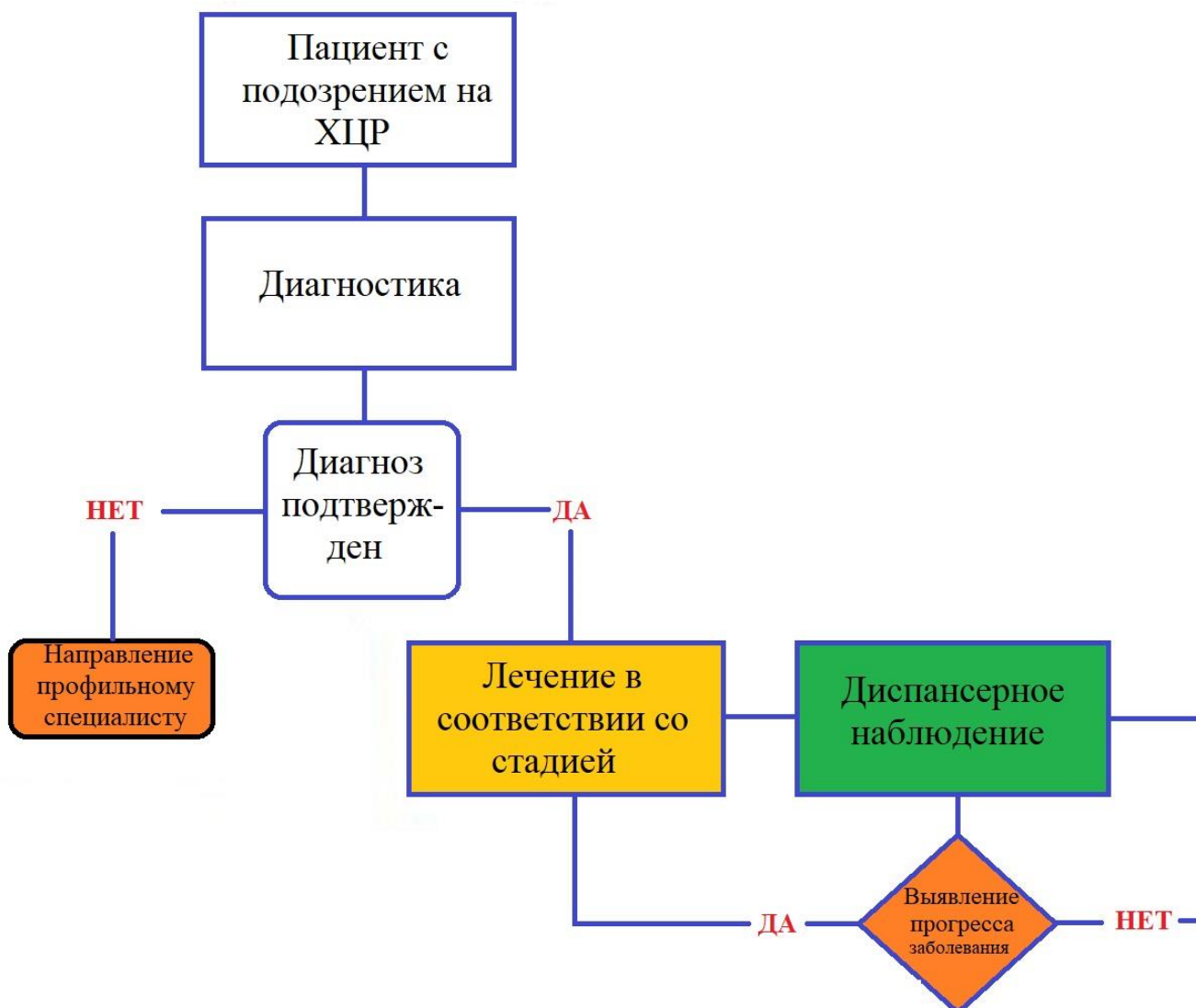
** В дебюте заболевания и при рестадировании необходимо проведение;

Показания для консультации специалистов:

- **консультация кардиолога** (пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии сопутствующей патологии ССС);
- **консультация онкогинеколога** (при наличии симптомов объемного образования органов малого таза, для исключения семейных форм рака, сочетанных ЗНО);
- **консультация врача акушера-гинеколога/репродуктолога** до начала лечения по поводу рак желчевыводящей системы и фатерова сосочка для обсуждения возможных вариантов вспомогательных репродуктивных технологий при желании пациента в будущем иметь детей, а также с целью предотвращения нежелательной беременности пациентов детородного возраста о необходимости использовать надежные средства контрацепции в период противоопухолевой лекарственной терапии и в ближайшее время и после нее;
- **консультация невропатолога** (при сосудистых мозговых нарушениях, в том числе инсультах, травмах головного мозга, эпилепсии, миастении, нейроинфекционных заболеваниях, а также во всех случаях потери сознания);
- **консультация эндокринолога** (при наличии сопутствующей патологии эндокринных органов);
- **консультация сосудистого хирурга** (при наличии варикозной болезни, врожденных/приобретенных патологий сосудов);
- **консультация пульмонолога** (при наличии остаточной патологий со стороны паренхимы легких, после перенесенного воспалительного процесса бактериального/вирусного/неясного генеза).
- **консультация нефролога** (при наличии сопутствующей патологии со стороны почек, гиперазотемия).
- **консультация фтизиатра** – при подозрении на туберкулез легкого и наличии периферических образований.
- **консультация других специалистов по поводу наличия сопутствующих патологий:** инфекционист (хронический гепатиты), оториноларинголог, психолог, нейрохирург и др.

Диагностический алгоритм.

Блок-схема диагностики и лечения больного ХЦР



Дифференциальный диагноз ХЦР и обоснование дополнительных исследований

Объекты диф. диагностики	Фоновые заболевания /Факторы риска	УЗИ, УЗДГ	3 (4)-фазная КТ	3 (4)-фазная МРТ
Холангиокарцинома	Первичный склерозирующий холангит	Расширение желчных протоков (при вовлечении крупных желчных протоков)	Низкоплотное образование с отсроченным накоплением контраста	Гипоинтенсивное образование на T1- и гиперинтенсивное - на T2-взвешенных изображениях с накоплением контраста в позднюю венозную фазу. МР- холангионграфия может помочь в диагностике

ГЦР	Цирроз печени (чаще), хронический гепатит (реже)	Гипо- или гиперэхогенное образование, иногда с халободком, чаще гиперваскулярное с повышенным объемом кровотока и расширением спектра при УЗДГ	Гиперваскулярное образование, часто гетерогенное, с неровным контуром, накоплением контраста в артериальной фазе и феноменом вымывания в венозной фазе	При низкодифференцированном ГЦК: гипоинтенсивный сигнал на T1- и гиперинтенсивный - на T2-взвешенных изображениях; при высокодифференцированной ГЦК: гиперинтенсивный сигнал на T1- и изоинтенсивный - на T2-взвешенных изображениях. Гиперваскулярное образование, часто гетерогенное, с неровным контуром, накоплением контраста в артериальной фазе и феноменом вымывания в венозной фазе
Диспластический узел	ЦП	Чаще гипозоногенное образование, диаметром в пределах 1 см	Фазный характер накопления и вымывания контраста, характерный для ГЦК, не прослеживается	Гиперинтенсивное образование на T1-и изо- или гипоинтенсивное образование на T2-взвешенном изображении. Фазный характер накопления и вымывания контраста, характерный для ГЦК, не прослеживается
Отдаленные метастазы	Злокачественные образования внепеченочной локализации	Гипо- или гиперэхогенное образование со сниженным индексом и объемом кровотока при УЗДГ, иногда наличие кистозного компонента	Гипер- или гиповаскулярные, или кистозные образования; накопление контраста по контуру образования (корона-эффект) (SS 49%-74%)	Образование низкой интенсивности на T1- и высокой интенсивности – на T2-взвешенных изображениях; накопление контраста по контуру образования
Гемангиома	Отсутствуют	Гиперэхогенное образование (на фоне стеатоза может выглядеть гипозоногенным), с четким контуром (при больших размерах – гетерогенное),	Образование, накапливающее контраст в артериальную фазу от периферии к центру, с сохранением контраста в	Гиперинтенсивное образование на T2 и гипоинтенсивное – на T1-взвешенных изображениях, с периферическим / центрипетальным контрастированием в артериальной фазе и

		повышенной звукопроводимостью, переменным кровотоком, отсутствием спектрального расширения	последующие фазы	последующей задержкой контраста
Фокальная нодулярная гиперплазия	Отсутствуют (врожденная аномалия)	Гомогенное изо-, гипо- или гиперэхогенное образование с центральной гиперэхогенной зоной, с усиленным кровотоком и расширением спектра при УЗДГ	Образование с гомогенным контрастированием в артериальную фазу и центральным рубцом низкой плотности, накапливающим контраст в равновесную фазу	Гипо- или изоинтенсивное образование на T1-взвешенных изображениях, накапливающее контраст в артериальную фазу, с центральным рубцом, гиперинтенсивным на T2-взвешенных изображениях, накапливающим контраст в венозную фазу
Аденома	Женский пол, репродуктивный возраст, прием гормональных контрацептивов	Гетерогенное образование с анэхогенным центром, иногда гиперэхогенное (в случае кровоизлияния), с различными характеристиками кровотока при УЗДГ	Чаще гомогенное, реже гетерогенное образование с отсроченным периферическим накоплением контраста	Наличие капсулы, гиперинтенсивность на T1-взвешенных изображениях

4. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

5. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

Показания для плановой госпитализации включают:

1) необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;

2) наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическому вмешательству, ЛТ, в том числе контактной, дистанционной и другим видам ЛТ, лекарственной терапии и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показания для экстренной госпитализации:

1) наличие осложнений онкологического заболевания, требующих оказания пациенту специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме (в том числе, наличие синдрома «механической желтухи»).

2) наличие осложнений лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, лекарственная терапия и т.д.) онкологического заболевания.

Показанием к выписке пациента из медицинской организации является:

1) завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при отсутствии осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь, при отсутствии осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

3) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи. Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами – специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

6. Тактика лечения на стационарном уровне:

6.1. Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента



Первый этап: малоинвазивные методы, направленные на ликвидацию холестаза, в сочетании с комплексной консервативной терапией. В случае отсутствия эффекта и нарастания желтухи необходимо выполнять срочные декомпрессионные вмешательства в течение 2–3 суток с момента госпитализации.

Второй этап: по мере разрешения желтухи при более благоприятных обстоятельствах проводят радикальные хирургические операции, если малоинвазивные вмешательства не явились окончательным способом лечения.

Оптимальные схемы (варианты хирургической тактики) лечения механической желтухи при опухолях:

- ЭРХПГ – ЭПСТ – стентирование – лечение опухоли
- ЧЧХГ – ЧЧХС – наложение соустья

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ФАТЕРОВА СОСКА I-IV СТАДИИ



6.2 Немедикаментозное лечение:

- Режим – больного при проведении консервативного лечения – общий. В ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии). В послеоперационном периоде – палатный.

- Диета – Стол №1 после хирургического лечения, затем переход на Стол №0.

- Рекомендуется рассматривать хирургическое вмешательство как основной метод радикального лечения пациентов с раком билиарного тракта [20, 53].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

6.2.1. Предоперационное лечение

- В качестве предоперационной подготовки пациентов с ХЦР рекомендуется рассмотреть селективную эндоваскулярную эмболизацию сосудов ветвей воротной вены (как правило, правой, иногда в сочетании с эмболизацией четвертой сегментарной ветви) [21].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *предоперационная эмболизация ветвей воротной вены повышает объем остающейся паренхимы печени при ее резекции и показана при объеме остающейся паренхимы <25%, что позволяет снизить риск развития печеночной недостаточности. Хирургическое лечение выполняется через 3–5 недель после эмболизации воротной вены.*

- При наличии явлений механической желтухи рекомендуется провести предоперационную декомпрессию желчевыводящих путей (чрескожная чрезпеченочная холангиостомия, назобилиарное дренирование, ретроградное стентирование) с целью купирования механической желтухи [57].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *необходимость рутинного применения предоперационного дренирования протоков ввиду механической желтухи при возможности радикальной операции сомнительна.*

6.2.2. Хирургическое лечение

- При резектабельном РЖП (стадии I–II, T1–2N0M0) рекомендуется выполнение расширенной холецистэктомии с резекцией S IV–V сегментов печени в объеме R0 единым блоком с клетчаткой и лимфоузлами (ворот печени, гастропеченочной связки, ретродуоденальных) с или без резекции желчных протоков в зависимости от распространенности опухоли [23–24].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: факторы резектабельности РЖП определяются стадией процесса в соответствии с классификацией TNM 2010, а также локализацией опухоли. К противопоказаниям для хирургического лечения относят: наличие множественных метастазов в печень, асцит, множественные перитонеальные метастазы, опухолевое поражение гепатодуоденальной связки, окклюзию крупных сосудов, плохое общее состояние пациента.

- При РЖП с инвазией мышечной оболочки (стадия I, T1bN0M0) в случае выявления после холецистэктомии по поводу холецистита для улучшения отдаленных результатов лечения рекомендуется выполнение в ближайший срок повторной операции в объеме резекции печени (ложе желчного пузыря) в сочетании с лимфодиссекцией после исключения признаков нерезектабельности по данным методов обследования. [25-26, 55]

Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: при ранней стадии (pT1a) рака желчного пузыря, выявленного после холецистэктомии, повторное хирургическое лечение не требуется [25].

- При резектабельном внутривенечном ХЦР (стадии I–II, T1–2N0M0) рекомендуется выполнение радикального вмешательства в объеме резекции печени в сочетании с лимфодиссекцией ворот печени, по ходу общей печеночной артерии, за головкой поджелудочной железы. В случае инвазии внепеченочных желчных протоков целесообразна их резекция с последующей реконструкцией [26].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: наличие мультифокального распространения в печени и метастазов в лимфатических узлах, инвазии воротной вены и общей печеночной артерии, инвазии соседних органов, вовлечения печеночных протоков второго порядка с обеих сторон (Bismuth IV) при опухоли Клацкина, считаются противопоказаниями к операции в связи с плохой выживаемостью, но возможность хирургического подхода к лечению может быть рассмотрена у тщательно отобранных пациентов.

- При внутривенечном ХЦР трансплантация печени рутинно не рекомендуется в связи с высокой вероятностью раннего рецидива заболевания [27].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 4)

- При раке холедоха рекомендуется радикальная операция в объеме панкреатодуоденальной резекции с удалением регионарных лимфоузлов единым блоком со срочным гистологическим исследованием края отсечения протока с последующим формированием анастомозов [28].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

- При резектабельном раке проксимальных отделов желчного протока (стадии I–II, T1– 2vN0M0) рекомендуется хирургическое лечение в объеме расширенной гемигепатэктомии с удалением первого сегмента печени, лимфодиссекцией, резекцией внепеченочных желчных протоков и формированием билиодигестивных анастомозов [28].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Комментарий:** при инвазии воротной вены целесообразна ее резекция с последующей пластикой. Возможно улучшение отдаленных результатов в случае превентивной резекции воротной вены без убедительных данных за ее инвазию

6.2.3. Хирургическое вмешательство рака фатерова сосочка

Опухоли ДПК и ампулярные опухоли кишечного типа характеризуются относительно локализованным характером роста, в отличие от ампулярных опухолей панкреато- билиарного типа и поджелудочной железы, обладающих высоким инфильтративным потенциалом с вовлечением в процесс окружающих тканей.

Регионарные лимфатические узлы

Удаление региональных лимфатических узлов предоставляет важную информацию о стадии заболевания, которая влияет на решения относительно адъювантной терапии. Также доказано, что от количества удаленных лимфатических узлов зависит частота рецидивов и общая выживаемость.

При резекции опухоли тонкой кишки оптимальным объемом, необходимым для адекватной постановки диагноза, считается удаление не менее 8 регионарных лимфоузлов. При выполнении панкреатодуоденальной резекции по поводу рака ампулы Фатерова сосочка для оптимального стадирования необходима патоморфологическая оценка не менее 12 лимфатических узлов.

Виды хирургических вмешательств

Вид хирургического вмешательства при локализованных опухолях тонкой кишки зависит от расположения первичного очага.

При опухолях ДПК, вовлекающих ее нисходящую часть, рекомендуется выполнение панкреатодуоденальной резекции или операции Уиппла.

При опухолях горизонтальной и восходящей части ДПК возможны различные подходы: наряду с выполнением панкреатодуоденальной резекции обсуждается возможность циркулярной панкреато-сохраняющей резекции ДПК или широкого местного иссечения en bloc, что основано на схожих онкологических результатах данного подхода без чрезмерно высокого риска развития послеоперационных осложнений.

При опухолях ампулы Фатерова сосочка стандартной операцией является панкреато- дуоденальная резекция или операция Уиппла. Для отдельных пациентов с отсутствием инвазивного роста опухоли (Tis) возможно выполнение ампулэктомии. Однако ее выполнение не предполагает удаление региональных лимфатических узлов. Ампулэктомию возможно рассматривать также у коморбидных пациентов старческого возраста с неинвазивными или небольшими, менее 6 мм высокодифференцированными опухолями без инвазии мышечного аппарата ампулы Фатерова сосочка (Tis, T1), что приводит к меньшему количеству

осложнений по сравнению с панкреатикодуоденэктомией, но к несколько большему уровню рецидивов, особенно если речь идет об опухоли с инвазией.

6.3. Медикаментозное лечение

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

Химиотерапия.

Химиотерапия – это медикаментозное лечение злокачественных раковых опухолей, направленное на уничтожение или замедление роста раковых клеток с помощью специальных препаратов, цитостатиков. Лечение рака химиотерапией происходит систематически по определенной схеме, которая подбирается индивидуально. Как правило, схемы химиотерапии опухолей состоят из нескольких курсов приема определенных комбинаций препаратов с паузами между приемами, для восстановления поврежденных тканей организма.

Существует несколько видов химиотерапии, которые отличаются по цели назначения:

- неoadъювантная химиотерапия опухолей назначается до операции, с целью уменьшения неоперабельной опухоли для проведения операции, а также для выявления чувствительности раковых клеток к препаратам для дальнейшего назначения после операции.
- адъювантная химиотерапия назначается после хирургического лечения для предотвращения метастазирования и снижения риска рецидивов.
- лечебная химиотерапия назначается для уменьшения метастатических раковых опухолей.

В зависимости от локализации и вида опухоли химиотерапия назначается по разным схемам и имеет свои особенности.

Показания к химиотерапии:

- гистологически верифицированные ХЦР и рак фатерова сосочка;
- при лечении нерезектабельных опухолей;
- отдаленные метастазы или отдаленных лимфатических узлах;
- рецидив опухоли;

- удовлетворительная картина крови у пациента: нормальные показатели гемоглобина и гемокрита;
- сохраненная функция печени, почек, дыхательной системы и ССС;
- возможность перевода неоперабельного опухолевого процесса в операбельный;
- отказ пациента от операции;

Противопоказания к химиотерапии:

Противопоказания к химиотерапии можно разделить на две группы: абсолютные и относительные.

Абсолютные противопоказания:

- гипертермия >38 градусов;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы печени, почек);
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- психические заболевания;
- неэффективность данного вида лечения, подтвержденная одним или несколькими специалистами;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше (смотри приложение 1).

Относительные противопоказания:

- беременность до 16-18 недель;
- интоксикация организма;
- активный туберкулез легких;
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия.

Принципы химиотерапии рака билиарного тракта.

- Рекомендуется адъювантная химиотерапия рака билиарного тракта [31–34].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: после радикального хирургического лечения рекомендовано проведение монотерапии гемцитабином (8 курсов) вне зависимости от поражения лимфатических узлов и степени дифференцировки опухоли, за исключением опухоли Клацкина. У пациентов с низкодифференцированными опухолями и/или метастазами в лимфатических узлах, может проводиться полихимиотерапия режимами гемцитабин/цисплатин, гемцитабин/капецитабин.

После нерадикальной операции (R1/R2) или метастазах в лимфатических узлах возможно выполнение ре-резекции, проведения системной химиотерапии (согласно принципам лечения метастатического процесса), а также химиолучевой терапии (ХЛТ) с аналогами пиримидина. Настоятельно рекомендуется проводить послеоперационную лучевую терапию (ЛТ) с использованием технологий 3D-конформной ЛТ или лучевой терапии модулированной интенсивности. Облучению подвергается ложе удаленной опухоли и регионарные зоны. Лучевая терапия проводится РОД 2Гр до СОД 46Гр, а при R1/R2 – до 50–60Гр на ложе удаленной опухоли. После завершения ХЛТ показана монокимиотерапия гемцитабином (при низкой степени дифференцировки опухоли и/или метастазах в лимфатических узлах возможно применение комбинированных режимов гемцитабин/цисплатин, гемцитабин/капецитабин)[31,32,34–39].

- При локальном рецидиве рака билиарного тракта после радикального хирургического лечения рекомендуется рассмотреть варианты локального контроля с целью раннего выявления рецидива и увеличения продолжительности жизни пациентов (повторная резекция печени, методы локальной деструкции или химиоэмболизация печеночной артерии при изолированном поражении печени после операции по поводу внутripеченочной холангиокарциномы, фотодинамическая терапия или внутripротоковая ЛТ при рецидиве рака внепеченочных желчных протоков) [32, 5-47]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- При поздних стадиях рака билиарного тракта и неоперабельном внутripеченочном ХЦР (стадии IIIa–IVa, T3–4N0–1M0) рекомендуется рассмотреть применение локо регионарных методов лечения (радиочастотная абляция (РЧА), трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), ТАХЭ с микросферами, трансартериальная радиоэмболизация с иттрием-90, селективная внутripеченочная артериальная химиотерапия, стереотаксическая лучевая терапия с использованием 3–5-дневного режима фракционирования дозы до СОД 30–50Гр) с целью увеличения продолжительности жизни пациентов [41–44, 52].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: *при Т3–4 РЧА не показана.*

- При локализованном внутрипротоковом и передуктально-инфильтративном поражении желчных протоков (стадии IIIa–IVa, T3–4N0–1M0) рекомендуется рассмотреть применение внутрипротоковой фотодинамической терапии (ФДТ) с целью улучшения качества (паллиативная помощь) и увеличения продолжительности жизни пациентов [45, 46].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: ФДТ включает в себя относительно селективное накопление патологической тканью химического агента (фотосенсибилизатора), с последующей активацией накопленного фотосенсибилизатора при помощи света, что запускает каскад внутриклеточных реакций, называемых фотодинамическим эффектом, приводящих к гибели опухолевых клеток.; улучшает общую выживаемость пациентов с внутрипротоковой неоперабельной холангиокарциномой и раком холедоха [45–46].

- При поздних стадиях внепеченочного рака билиарного тракта (стадии IIIa–IVa, T3– 4N0–1M0) может быть рекомендована химио-лучевая терапия с целью контроля симптомов, обусловленных локальным распространением опухоли [47].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *одновременно с лучевой терапией может быть рекомендовано применение схем на основе #фторурацила или #капецитабина** (предпочтительнее). Лучевая терапия проводится в режиме стереотаксического облучения за 3–5 фракций до СОД 30–50Гр. Одновременное использование гемцитабина не рекомендуется в связи с ограниченным опытом и высокой токсичностью лечения.*

- При диссеминированном раке билиарного тракта (стадия IVb, M1) и удовлетворительном общем состоянии пациента рекомендуется рассмотреть возможность лечения в рамках клинических исследований или системной химиотерапии #гемцитабином** в сочетании с соединениями платины или на основе аналога пиримидина [32, 48–50].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: химиотерапия при наличии дренажей и стентов в билиарном дереве часто (>50% пациентов) осложняется обострением острого холангита, холестазом и холестатическим гепатитом. Рекомендуется активный мониторинг состоятельности дренирования, своевременная замена дренажей, профилактические промывания дренажей растворами антибактериальных препаратов. При подозрении на инфицирование – своевременная терапия.

Таблица 10. Режимы лекарственного лечения рака билиарного тракта

Монохимиотерапия	<ul style="list-style-type: none"> • #Гемцитабин** 1000 мг/м² в 1-й,8-й,15-й дни. Интервал – 4 недели. [32, 50, 53].
Полихимиотерапия	<ul style="list-style-type: none"> • #Гемцитабин** 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни. #Цисплатин**25 мг/м² в 1-й и 8-й дни, интервал – 3 недели.[50] • Гемцитабин** 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни. #Оксалиплатин** 100 мг/м² в/в во 1-й день, интервал – 3 недели.[32, 53, 61]. • FOLFOX4 (#Оксалиплатин** 85 мг/м² 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат** по 200 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни, #фторурацил** 400 мг/м² в/в струйно в 1-й и 2-й дни, и 22-часовая инфузия #Фторурацил** 600 мг/м² в 1-й и 2-й дни. Интервал – 2 недели. [31, 59]. • XELOX (#Оксалиплатин** 130 мг/м² в 1-й день, #капецитабин** 1000 мг/м² 2 раза в сутки 1-й–14-й дни). Интервал – 3 недели. [32, 53, 63]. • GEMCAP (#Гемцитабин** 1000 мг/м² в 1-й,8-й дни + #капецитабин** 1250 мг/м²/сутки в 2 приема 1-й–14-й дни. Интервал – 3 недели. [31, 60].
Иммунотерапия	<p>Пембролизумаб (только для MSI-H опухолей)</p> <ul style="list-style-type: none"> • #Пембролизумаб 200 мг в/в капельно (30-минутная инфузия) 1 раз в 3 недели длительно (до двух лет)[54]

- Рекомендовано проведение химиотерапии второй линии диссеминированного рака билиарного тракта, при удовлетворительном состоянии пациента с использованием режима лечения, учитывающего эффективность 1-й линии, с целью контроля симптомов заболевания и увеличения продолжительности жизни

[32, 51, 53].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. Применение препаратов направленного действия - «таргетных агентов» в настоящее время не носит обязательного характера, но может быть рекомендовано в клинической практике при выявлении в опухоли соответствующих молекулярно- генетических нарушений по исчерпанию стандартных терапевтических опций по решению консилиума специалистов.

- При диссеминированном раке билиарного тракта (стадия IVb, M1) и ослабленном общем состоянии пациента (ECOG 2 – см. Приложение Г) с паллиативной целью рекомендуется монокимиотерапия гемцитабином** с учетом возможного профиля токсичности [32, 53]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- При неудовлетворительном общем состоянии пациента (ECOG>2), выраженной сопутствующей патологии рекомендуется проведение симптоматической терапии. [32, 53].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: целью «наилучшей поддерживающей терапии» является профилактика и облегчение симптомов заболевания и поддержание качества жизни пациентов, независимо от стадии заболевания и потребности в других видах терапии.

Адьювантная терапия опухолей Фатерова сосочка

Адьювантная терапии опухолей ампулы Фатерова сосочка показана всем пациентам со стадией T2N0 и выше с началом проведения не позднее 12 нед. после операции. Оптимальные сроки — 4–8 нед. после операции при отсутствии противопоказаний и значимых хирургических осложнений. Длительность проведения системной послеоперационной химиотерапии — 6 мес. лечения (при включении в схему лечения ЛТ — 4 мес., см. ниже).

Оптимальный вариант адьювантного лечения при панкреатобилиарном или смешанном типе опухоли остается неизвестным. У большинства пациентов целесообразно применение капецитабина в монорежиме, а также, в отдельных случаях, mFOLFIRINOX. При кишечном типе опухоли рекомендуется применение режимов XELOX/FOLFOX. При развитии токсической полинейропатии I степени возможна отмена оксалиплатина и продолжение монотерапии фторпиримидинами.

Данные по эффективности послеоперационной ХЛТ опухолей Фатерова сосочка противоречивы. В двух мета-анализах получены противоположные результаты. В наиболее позднем мета-анализе, включившем в себя, в том числе, 6 рандомизированных исследований, не была доказана эффективность химиолучевого подхода. Единственной группой пациентов, получающих пользу от проведения послеоперационной химиолучевой терапии, являются пациенты с позитивными краями резекции, а также с опухолями pT4. Оптимальной тактикой в данной случае считается проведение системной ХТ в течение 4 мес. с последующим проведением пролонгированного курса одновременной ХЛТ на фоне радиомодификации фторпиримидинами. ЛТ проводится в режиме стандартного фракционирования РОД 1,8–2 Гр, 5 дней в неделю СОД 50–50,4 Гр.

Таблица 11. Адьювантная лекарственной терапии рака Фатерова сосочка.

<p>Рак Фатерова сосочка кишечного типа</p>	<p>FOLFOX: оксалиплатин 85 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 часов параллельно с оксалиплатином с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² в/в и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в; каждые 14 дней</p> <p>XELOX: оксалиплатин 130 мг/м² в/в в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м² в сутки внутрь в 1–14-й дни, каждые 21 день</p> <p>Капецитабин по 1000–1250 мг/м² два раза в день внутрь в 1-й–14-й дни, каждые 21 день</p> <p>De Gramont: кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² в/в и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки), каждые 14 дней</p>
<p>Рак Фатерова сосочка панкреатобилиарного/ смешанного типа</p>	<p>Капецитабин по 1000–1250 мг/м² два раза в день внутрь в 1-й–14-й дни, каждые 21 день</p> <p>mFOLFIRINOX: оксалиплатин 85 мг/м² в/в 120 мин. В 1-й день, иринотекан 150 мг/м² в/в 90 мин. в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в 120 мин. в 1-й день, 5-фторурацил 2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов в 1-й день, каждые 14 дней</p>

Лечение распространенного процесса рака фатерова сосочка

Вовлечение чревных и парааортальных узлов при опухолях ДПК, тощей и

подвздошной кишки является признаком отдаленного метастазирования М1. Метастазирование опухолей ампулы Фатерова сосочка чаще происходит в печень, по брюшине, реже в легкие, плевру и другие органы.

Первая линия терапии опухолей ампулы Фатерова сосочка

В лечении рака ампулы Фатерова сосочка немаловажно определение подтипа опухоли у конкретного пациента — кишечный или панкреатобилиарный.

Опухоли панкреатобилиарного типа рекомендовано лечить по программе терапии опухолей билиарного тракта (см. соответствующий раздел Практических рекомендаций), при которой в качестве первой линии лечения предлагается ХТ по схеме «гемцитабин + цисплатин» или «гемцитабин + оксалиплатин», а при прогрессировании, во второй линии — FOLFOX. При этом значение иммуноонкологических препаратов, дурвалумаба и пембролизумаба, показавших эффективность при билиарном раке, не установлено, так как соответствующие исследования не включали в себя пациентов с опухолями Фатерова сосочка; применение иммуноонкологических препаратов без дополнительного обоснования не показано.

Пациентам в ослабленном состоянии возможно назначение монокимиотерапии капецитабином или гемцитабином.

Опухоли кишечного типа, несмотря на отсутствие данных рандомизированных исследований, следует лечить по программе терапии рака тонкой кишки (см. раздел 3.2.3.1.), то есть с использованием режимов XELOX/FOLFOX ± бевацизумаб.

Вторая и последующая линии терапии

Стандартных вариантов для второй и последующих линий терапии рака тонкой кишки и ампулы Фатерова сосочка не существует. Возможно проведение химиотерапии FOLFOX или FOLFIRI, если данные варианты лечения не применялись ранее.

Целесообразно выполнение ИГХ и генетических исследований, направленных на выявление таргетируемых альтераций — MSI, BRAF, HER2, BRCA/PALB2. При выявлении MSI возможно назначение пембролизумаба или комбинации «ниволумаба + ипилимумаб», при альтерации генов BRAF — комбинации анти-BRAF и анти-МЕК препаратов, HER2-трастузумаба или комбинации трастузумаба и пертузумаба.

Пациенту может быть предложено также выполнение расширенных генетических исследований для выявления редких таргетируемых альтераций.

Возможные варианты лекарственной терапии рака тонкой кишки и

Фатерова сосочка представлены в табл. 12.

Таблица 12. Паллиативная лекарственная терапия Фатерова сосочка.

Первая линия терапии	
Рак Фатерова сосочка кишечного типа	<ul style="list-style-type: none"> • Бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в каждые 21 день или 5 мг/кг в/в каждые 14 дней (в зависимости от применяемого режима ХТ) в сочетании с любым приведенным ниже режимом: • FOLFOX: оксалиплатин 85 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 часов одновременно с оксалиплатином с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² в/в и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в, каждые 14 дней XELOX: оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м² в сутки внутрь в 1–14-й дни, каждые 21 день • FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м² в/в 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 часов одновременно с иринотеканом с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² в/в и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в, каждые 14 дней • Иринотекан 180мг/м² в/в 90-минутная инфузия в 1-й день, каждые 14 дней
Рак Фатерова сосочка панкреатобилиарного или смешанного типа	<ul style="list-style-type: none"> • GemCis: гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, цисплатин 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 21 день • GemOx: гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, оксалиплатин 100 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 21 день
ECOG 2/коморбидность (при всех типах)	<ul style="list-style-type: none"> • Капецитабин по 1000–1250 мг/м² два раза в день внутрь в 1-и–14-й дни, каждые 21 день • de Gramont: кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² в/в и последующей 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в, каждые 14 дней

	<ul style="list-style-type: none"> Гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни, каждые 28 дней
Вторая и последующая линии терапии	
Если не применялось ранее	<ul style="list-style-type: none"> FOLFOX: оксалиплатин 85 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 часов одновременно с оксалиплатином с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² в/в и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в, каждые 14 дней
Если не применялось ранее	<ul style="list-style-type: none"> FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м² в/в 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 часов одновременно с иринотеканом с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² в/в и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в, каждые 14 дней
При гиперэкспрессии или амплификации HER2	<ul style="list-style-type: none"> Трастузумаб +пертузумаб: трастузумаб 8 мг/кг в/в (нагрузочная доза) в 1-й день 1-го цикла, затем — 6 мг/кг в/в каждые 3 недели, пертузумаб 840 мг в/в (нагрузочная доза) в 1-й день 1-го цикла, затем — 420 мг в/в, каждые 21 день
При MSI-H/dMMR	<ul style="list-style-type: none"> Пембролизумаб 200 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 3 нед. или 400 мг в/в капельно каждые 42 дня Ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно 30 минут каждые 3 недели и ипилимумаб 1 мг/кг в/в капельно 30 минут 1 раз в 3 недели (4 введения, в дальнейшем продолжается монотерапия ниволумабом в дозе 240 мг или 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 2 нед. или 480 мг в/в капельно 1 раз в 4 нед.)
BRAF +MEK-ингибитор (только при мутации BRAF V600E)	<ul style="list-style-type: none"> Дабрафениб 150 мг внутрь 2 раза в сутки +траметиниб 2 мг внутрь 1 раз в сутки ежедневно длительно Вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно +кобиметиниб 60 мг в сутки 21 день приема, 7 дней перерыв

Таблица 13. Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения):

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственных средств	Способ применения	Уровень доказательности
Алкилирующие агенты – комплексные соединения платины	Цисплатин	75 мг/м ² 1-й день, в/в	А
	Карбоплатин	AUC 4-5;	А
Антагонисты пиримидина – фторпиримидины	Капецитабин	2000 мг/м ² , 1-14дни, таблетки, внутрь	А
Антиметаболиты	Гемцитабин	1000 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни, каждые 28 дней	А
Ингибиторы топоизомеразы 1	Иринотекан	140 мг/м ² в 1-й день, в/в	А
Комплексные соединения платины	Оксалиплатин	130 мг/м ² в 1-й день, в/в	А
Противоопухолевые антибиотики – флеомицины	Фторурацил	400 мг/м ² в/в болюсное введение	А
Моноклональные антитела к факторам роста и их рецепторам	Бевацизумаб	7,5 мг/кг в/в каждые 21 день или 5 мг/кг в/в каждые 14 дней	А
Ингибитор костной резорбции из группы бисфосфонатов	памидроновая кислота	90мгв/в 4-часовой инфузия 1 раз в 3-4 недели	А
	золедроновая кислота	в/в капельно в течение 15 минут 4 мг 1 раз в 3-4 недели	В
Ингибитор резорбции костной ткани. Моноклональное антитело	деносумаб	120 мг подкожно	В
Скачать (ссылки)	https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/biliarnyj_rak.pdf		

Таблица 14. Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения):

Фармако-терапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Моноклональные антитела к рецепторам PD-1	пембролизумаб	200 мг в/в в 1 день	А
	ниволумаб	3 мг/кг в/в капельно 30 минут каждые 3 недели и	А
Моноклональные антитела к факторам роста и их рецепторам	трастузумаб	нагрузочная и поддерживающие дозы 1 раз в 3 недели до прогрессирования, в/в	А
Препараты, снижающие токсичность противоопухолевой терапии	кальция фолинат	400 мг/м ² в/в или 200 мг/м ² в/в	В
Антибактериальные средства	Офлоксацин	Внутривенное	С
	Цефоперазон сульбактам	Внутривенное	С
	Метронидазол	Внутривенное Внутрь	А
	Левифлоксацин	Внутривенное Внутрь	-
	Ципрофлоксацин	Внутривенное Внутрь	С
	Сульфаметоксазол /триметоприм	Внутривенное Внутрь	А
Противогрибковые лекарственные средства	Вориконазол	Внутривенное Внутрь	В
	Итраконазол	Внутрь	В
	Флуконазол	Внутривенное Внутрь	С
	Позаконазол	Внутрь	В
Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	Внутривенное Внутрь	А
Лекарственные средства, влияющие	Надропарин	Подкожное	С
	Эноксапарин	Подкожное	С

на свертывающую систему крови			
Другие лекарственные средства	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Местное применение	D
	Омепразол	Внутривенное Внутрь	A
	Фамотидин	Внутривенное	A
	Амброксол	Внутрь	
	Амлодипин	Внутрь	B
	Дротаверин	Внутривенное Внутрь	
	Каптоприл	Внутрь	B
	Лизиноприл	Внутрь	B
	Лактулоза	Внутрь	B
	Спиринолактон	Внутрь	B
	Повидон – йод	Наружное	-
	Тобрамицин	Внутривенное	-
	Торасемид	Внутрь	-
	Фолиевая кислота	Внутрь	-
	Фуросемид	Внутривенное Внутрь	-
Хлоргексидин	Наружное	-	
Скачать (ссылки)	http://www.pror.ru/treatment/accomp https://www.rosoncoweb.ru/standarts/suptherapy/ https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/biliarnyj_rak.pdf		

6.5. Дальнейшее ведение:

4.1 Наблюдение:

Режим наблюдения:

- первый год – 1 раз в 3 мес.;
- второй год – 1 раз в 6 мес.;
- в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

Объем обследования:

- физикальное;

- лабораторное – ОАК, БАК, ОАМ, коагулограмма;
- онкомаркеры (АФП, РЭА, СА 19-9) по показаниям;
- МСКТ ОГК и ОБП (УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства).

По показаниям:

- ЭГДФС;
- Холангиография (при наличии дренажа);
- Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастным усилением и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным усилением и холангиографией;
- Сцинтиграфия костей скелета;
- Лапароскопия.
- ПЭТ-КТ/МРТ (1 раз в 6 месяцев по показаниям).

Другие методы исследования (ФКС и т.д.) и консультации специалистов (гинеколог, уролог и др.) по показаниям.

7. Индикаторы эффективности лечения

- Удовлетворительное состояние при условии отсутствия осложнений и заживления послеоперационной раны;
- данные, свидетельствующие об отсутствии признаков прогрессирования процесса, полученные клиническими и/или визуализирующими методами исследования, а также повышение качества жизни больного.
- «ответ опухоли» - регрессия опухоли после проведенного лечения;

Полный эффект – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4х недель.

Частичный эффект – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов.

Стабилизация – (без изменений) уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения.

Прогрессирование – увеличение размеров одной или более опухолей более 25% либо появление новых очагов поражения (УД – А).

- безрецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);
- «качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКИХ
ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ
«РАК ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ
И ФАТЕРОВА СОСОЧКА»**

ТАШКЕНТ – 2025

- Коды МКБ:

МКБ-10	
Код	Название
C22	– Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков
C22.1	– Рак внутрипеченочных желчных протоков
C23	– Рак желчного пузыря
C24	– Рак внепеченочных желчных протоков
C24.1	– Ампулы фатерова сосочка
C24.8	– Поражение желчных путей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C24.9	– Желчных путей неуточненное
Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1137	
МКБ-11	
Код	Название
2C12	Злокачественные новообразования печени или внутрипеченочных желчных протоков
2C12.00	Гепатоцеллюлярный рак и холангиокарцинома, смешанный вариант
2C12.1	Злокачественное новообразование внутрипеченочных желчных протоков
2C12.10	Внутрипеченочная холангиокарцинома
2C12.1Y	Другое уточненное злокачественное новообразование внутрипеченочных желчных протоков
2C12.1Z	Злокачественное новообразование внутрипеченочных желчных протоков неуточненное
2C13	Злокачественное новообразование желчного пузыря
2C13.0	Аденокарцинома желчного пузыря
2C13.Y	Другое уточненное злокачественное новообразование желчного пузыря
2C13.Z	Злокачественное новообразование желчного пузыря, неуточненное
2C14	Злокачественные новообразования проксимального отдела желчевыводящих путей, пузырного протока

2C14.0	Аденокарцинома проксимального отдела желчевыводящих путей, пузырного протока
2C14.1	Муцинозное кистозное новообразование ассоциированное с инвазивным раком пузырного протока
2C14.2	Нейроэндокринные новообразования пузырного протока
2C14.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования проксимального отдела желчевыводящих путей, пузырного протока
2C14.Z	Злокачественные новообразования проксимального отдела желчевыводящих путей, пузырного протока, неуточненные
2C15	Злокачественные новообразования желчевыводящих путей, дистального отдела желчного протока
2C15.0	Аденокарцинома желчевыводящих путей, дистального отдела желчного протока
2C15.1	Муцинозное кистозное новообразование ассоциированное с инвазивным раком дистального отдела желчного протока
2C15.2	Нейроэндокринные новообразования дистального отдела желчного протока
2C15.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования желчевыводящих путей, дистального отдела желчного протока
2C15.Z	Злокачественные новообразования желчевыводящих путей, дистального отдела желчного протока, неуточненные
2C16	Злокачественные новообразования ампулы Фатерова сосочка
2C16.0	Аденокарцинома ампулы Фатерова сосочка
2C16.1	Нейроэндокринные новообразования ампулы Фатерова сосочка
2C16.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования Фатеровой ампулы
2C16.Z	Злокачественные новообразования Фатеровой ампулы, неуточненные
2C17	Злокачественные новообразования других или неуточненных отделов желчевыводящих путей
2C17.0	Аденокарцинома других или неуточненных отделов желчевыводящих путей
2C17.1	Муцинозное кистозное новообразование с сопутствующей инвазивной карциномой других или неуточненных отделов желчевыводящих путей

2C17.2	Нейроэндокринные новообразования других или неуточненных отделов желчевыводящих путей
2C17.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования других или неуточненных отделов желчевыводящих путей
2C17.Z	Злокачественные новообразования других или неуточненных отделов желчевыводящих путей, неуточненные
2C18	Злокачественные новообразования внепеченочного желчного протока
2C18.0	Внутрипротоковая холангигкарцинома
2C18.1	Муцинозное кистозное новообразование ассоциированное с инвазивной карциномой желчного протока
2C18.2	Нейроэндокринное внутрипротоковое новообразование
2C18.Y	Злокачественные другие уточненные новообразования внепеченочного желчного протока
2C18.Z	Злокачественные новообразования внепеченочного желчного протока, неуточненные
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1630407678	

1. Основная часть

- **Введение** (ссылка на использованный источник:

<https://www.esmo.org/guidelines>):

К опухолям билиарного тракта относят опухолевое поражение желчного пузыря (С23) и холангиокарциномы (ХЦР) – новообразования, происходящие из эпителия желчных протоков. Холангиокарциномы делятся по анатомическому расположению на внутри- (С22.1) и внепеченочные (С24). Рак внепеченочных желчных протоков встречается значительно чаще, на долю рака в зоне ворот печени (опухоли Клацкина) приходится 50%, рака дистальной локализации — 42%, внутривпеченочного — 8%. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34303806/>).

По данным Международного Агентства Изучения Рака – GLOBOCAN, в 2022 году всего выявлено 866 136 случаев рака печени и внутривпеченочных желчных протоков и 758 725 человек умерли от этих видов рака (https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=11)

Рак желчного пузыря (РЖП) – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия желчного пузыря; является наиболее распространенным из всех видов рака желчных путей. РЖП характеризуется местной и сосудистой инвазией, обширным региональным лимфогенным и гематогенным метастазированием.

Рак желчных протоков (холангиокарцинома) – злокачественная опухоль, происходящая из эпителия желчных протоков.

Опухоли ампулы Фатерова сосочка (ампулярные опухоли) могут обладать кишечными или панкреатобилиарными свойствами, однако в действительности до 40% карцином имеют смешанное происхождение, что отражается на их иммунофенотипе. Ампулярный рак кишечного типа имеет лучший прогноз, чем панкреатобилиарный.

Ампулярные карциномы анатомически подразделяют на 4 подтипа: периапулярные, интрапулярные, ампулярные протоковые и ампулярные неклассифицируемые. Пери- и интрапулярные аденокарциномы, как правило, имеют кишечное происхождение, а ампулярные протоковые — панкреатобилиарное. Неклассифицируемые карциномы составляют самую гетерогенную группу со всеми возможными типами, включая смешанный (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23812550/>).

Факторами риска развития РЖП являются заболевания, связанные с наличием хронического воспаления, в том числе желчекаменная болезнь. К другим факторам риска относятся: полипы желчного пузыря более 1 см. в диаметре, хронические инфекции, склерозирующий холангит, аденоматоз желчного пузыря. Воспалительные заболевания кишечника, в результате хронического воспаления, также приводят к раку этого органа [1-3].

Заболевания, предшествующие развитию ХЦР: склерозирующий аутоиммунный холангит, хронический холангит инфекционной природы, болезнь Caroli, хроническая гельминтная инвазия (*Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* и *Opisthorchis felinus*). Желчнокаменная болезнь не связана с этиологией холангиокарциномы. Потенциальными факторами риска для развития холангиокарцином являются воспалительные заболевания кишечника, а также инфицированность вирусными гепатитами HCV, HBV, цирроз печени, сахарный диабет, ожирение, алкоголь, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и курение [4-6].

Холангиоцеллюлярный рак (рак желчного пузыря и желчных протоков) является редкой злокачественной опухолью. В структуре заболеваемости и смертности опухоли оцениваются совместно. В Российской Федерации в 2014 году ХЦР зарегистрирован у 3477 больных, умер от данного заболевания в 2014 году 3751 пациент [7]. Заболеваемость увеличивается с возрастом, женщины заболевают ХЦР чаще мужчин [8].

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2023 год, заболеваемость раком желчевыводящей системы на 100 тыс население составляет 0,5 случаев. В 2023 году впервые выявлены всего 182 больных раком желчевыводящей системы. Из них, активно во время профилактических осмотров было выявлено 6,0% случаев.

Удельный вес больных с диагнозом рак желчевыводящей системы, подтвержденным морфологически составляет 83%. 1,6% случаев выявлен в I стадии заболевания, 25,8% - во II стадии, 44,5% - в III стадии и 25,8% - на IV стадии. У 2,2% больных стадия заболевания не удалось установить. В начале 2025 года с раком желчевыводящей системы под диспансерным наблюдением состояли 373 больные и болезненность составлял 1,0 на 100 тысяч населения. 5-летняя выживаемость при раке желчевыводящей системы в республике составляет 18,0% и смертность – 0,3%.

2. Методы, подходы и процедуры диагностики.

1) цель проведения процедуры или вмешательства:

- Хирургическое лечение, химиотерапия (таргетная, иммунотерапия) и/или лучевая терапия с целью достижения полной или частичной регрессии опухолевого процесса и паллиативное лечение с целью стабилизации роста опухоли и ликвидации тяжелой сопутствующей симптоматики.

2) противопоказания к процедуре или вмешательству:

- тяжелое состояние больного ECOG III–IV;
- туберкулез в активной фазе;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации;
- острые неотложные состояния (инфаркт миокарда, инсульт);
- септические состояния;
- опухоли в стадии распада, сопряженные с риском кровотечения (для лучевой терапии);
- психорганические заболевания (шизофрения, эпилепсия с выраженным судорожным синдромом);
- общее тяжелое состояние пациента по шкале Карновского менее 60%;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации.

3) показания к процедуре или вмешательству;

- наличие рака желчевыводящей системы и фатерова сосочка любой распространенности с обязательной морфологической верификацией диагноза после оперативного лечения или биопсии;

- наличие вторичной (метастатической, или без первичного выявленного очага), опухоли с морфологическим подтверждением диагноза после оперативного лечения или открытой биопсии, или отсутствия морфологического подтверждения метастаза, но наличия гистологической верификации первичного очага рака легкого.

Химио и/или лучевая терапия проводится с целью:

- уничтожения опухолевых клеток;
- уменьшения размера образования, остановки его роста;
- предотвращения рецидива рака легкого;
- Как основной метод лечения она показана при распространенных формах рака желчевыводящей системы и фатерова сосочка, в котором поражается весь организм. Специалисты тщательно подбирают дозу препарата: если она окажется слишком маленькой, то шанс на излечение снизится, а если высокой, возрастет риск побочных эффектов.

4) Предоперационное лечение

- В качестве предоперационной подготовки пациентов с ХЦР рекомендуется рассмотреть селективную эндоваскулярную эмболизацию сосудов ветвей воротной вены (как правило, правой, иногда в сочетании с эмболизацией четвертой сегментарной ветви) [21].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *предоперационная эмболизация ветвей воротной вены повышает объем остающейся паренхимы печени при ее резекции и показана при объеме остающейся паренхимы <25%, что позволяет снизить риск развития печеночной недостаточности. Хирургическое лечение выполняется через 3–5 недель после эмболизации воротной вены.*

- При наличии явлений механической желтухи рекомендуется провести предоперационную декомпрессию желчевыводящих путей (чрескожная чрезпеченочная холангиостомия, назобилиарное дренирование, ретроградное стентирование) с целью купирования механической желтухи [57].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *необходимость рутинного применения предоперационного дренирования протоков ввиду механической желтухи при возможности радикальной операции сомнительна.*

5) Хирургическое лечение

- При резектабельном РЖП (стадии I–II, T1–2N0M0) рекомендуется выполнение расширенной холецистэктомии с резекцией S IV–V сегментов печени в объеме R0 единым блоком с клетчаткой и лимфоузлами (ворот печени, гастропеченочной связки, ретродуоденальных) с или без резекции желчных протоков в зависимости от распространенности опухоли [23–24].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: факторы резектабельности РЖП определяются стадией процесса в соответствии с классификацией TNM 2010, а также локализацией опухоли. К противопоказаниям для хирургического лечения относят: наличие множественных метастазов в печень, асцит, множественные перитонеальные метастазы, опухолевое поражение гепатодуоденальной связки, окклюзию крупных сосудов, плохое общее состояние пациента.

- При РЖП с инвазией мышечной оболочки (стадия I, T1bN0M0) в случае выявления после холецистэктомии по поводу холецистита для улучшения отдаленных результатов лечения рекомендуется выполнение в ближайший срок повторной операции в объеме резекции печени (ложе желчного пузыря) в сочетании с лимфодиссекцией после исключения признаков нерезектабельности по данным методов обследования. [25-26, 55]

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: при ранней стадии (pT1a) рака желчного пузыря, выявленного после холецистэктомии, повторное хирургическое лечение не требуется [25].

- При резектабельном внутripеченочном ХЦР (стадии I–II, T1–2N0M0) рекомендуется выполнение радикального вмешательства в объеме резекции печени в сочетании с лимфодиссекцией ворот печени, по ходу общей печеночной артерии, за головкой поджелудочной железы. В случае инвазии внепеченочных желчных протоков целесообразна их резекция с последующей реконструкцией [26].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: наличие мультифокального распространения в печени и метастазов в лимфатических узлах, инвазии воротной вены и общей печеночной артерии, инвазии соседних органов, вовлечения печеночных протоков второго порядка с обеих сторон (Bismuth IV) при опухоли Клацкина, считаются противопоказаниями к операции в связи с плохой выживаемостью, но

возможность хирургического подхода к лечению может быть рассмотрена у тщательно отобранных пациентов.

- При внутривенном ХЦР трансплантация печени рутинно не рекомендуется в связи с высокой вероятностью раннего рецидива заболевания [27].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

- При раке холедоха рекомендуется радикальная операция в объеме панкреатодуоденальной резекции с удалением регионарных лимфоузлов единым блоком со срочным гистологическим исследованием края отсечения протока с последующим формированием анастомозов [28].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- При резектабельном раке проксимальных отделов желчного протока (стадии I–II, T1–2, N0, M0) рекомендуется хирургическое лечение в объеме расширенной гемигепатэктомии с удалением первого сегмента печени, лимфодиссекцией, резекцией внепеченочных желчных протоков и формированием билиодигестивных анастомозов [28].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Комментарий:** при инвазии воротной вены целесообразна ее резекция с последующей пластикой. Возможно улучшение отдаленных результатов в случае превентивной резекции воротной вены без убедительных данных за ее инвазию [29–30].

Хирургическое вмешательство рака фатерова сосочка

Опухоли ДПК и ампулярные опухоли кишечного типа характеризуются относительно локализованным характером роста, в отличие от ампулярных опухолей панкреато- билиарного типа и поджелудочной железы, обладающих высоким инфильтративным потенциалом с вовлечением в процесс окружающих тканей.

Регионарные лимфатические узлы

Удаление региональных лимфатических узлов предоставляет важную информацию о стадии заболевания, которая влияет на решения относительно адъювантной терапии. Также доказано, что от количества удаленных лимфатических узлов зависит частота рецидивов и общая выживаемость.

При резекции опухоли тонкой кишки оптимальным объемом, необходимым для адекватной постановки диагноза, считается удаление не менее 8 регионарных лимфоузлов. При выполнении панкреатодуоденальной резекции по поводу рака ампулы Фатерова сосочка для оптимального стадирования необходима патоморфологическая оценка не менее 12 лимфатических узлов.

Виды хирургических вмешательств

Вид хирургического вмешательства при локализованных опухолях тонкой кишки зависит от расположения первичного очага.

При опухолях ДПК, вовлекающих ее нисходящую часть, рекомендуется выполнение панкреатодуоденальной резекции или операции Уиппла.

При опухолях горизонтальной и восходящей части ДПК возможны различные подходы: наряду с выполнением панкреатодуоденальной резекции обсуждается возможность циркулярной панкреато-сохраняющей резекции ДПК или широкого местного иссечения en bloc, что основано на схожих онкологических результатах данного подхода без чрезмерно высокого риска развития послеоперационных осложнений.

При опухолях ампулы Фатерова сосочка стандартной операцией является панкреато-дуоденальная резекция или операция Уиппла. Для отдельных пациентов с отсутствием инвазивного роста опухоли (Tis) возможно выполнение ампулэктомии. Однако ее выполнение не предполагает удаление регионарных лимфатических узлов. Ампулэктомию возможно рассматривать также у коморбидных пациентов старческого возраста с неинвазивными или небольшими, менее 6 мм высокодифференцированными опухолями без инвазии мышечного аппарата ампулы Фатерова сосочка (Tis, T1), что приводит к меньшему количеству осложнений по сравнению с панкреатикодуоденэктомией, но к несколько большему уровню рецидивов, особенно если речь идет об опухоли с инвазией.

б) Лучевая терапия

(Паллиативная и адьювантная лучевая терапия).

При ИХЦР лучевая терапия проводится как при ГЦР.

При ВХЦР и ДХЦР проводится 3D-планирование лучевой терапии на основании данных компьютерной томографии с толщиной среза 1–3 мм, данных инвазивных методов обследования и/или после маркировки зоны опухоли во время операции. GTV соответствует размерам опухоли по данным компьютерной томографии или МРТ. В СТВ входит GTV + 1,5 см и зона регионарного метастазирования (зона ворот печени и панкреатодуоденальная зона и зона чревных лимфоузлов). РТВ включает дополнительно 0,5–1,0 см от края СТВ. Подводится дистанционно СОД 45–50 Гр в РОД 1,8–2,0 Гр и внутриспросветно 20–30 Гр при на-

личии катетера в желчных протоках. Применение внутриспросветной лучевой терапии (брахитерапии) с паллиативной или адьювантной целью позволяет снизить число послеоперационных рецидивов в области анастомозов печеночных протоков (операция с формированием анастомоза на дренаже + внутриспросветная лучевая терапия), продлить жизнь и улучшить ее качество.

Проводят внутриспросветную лучевую терапию фракционно, в эквивалентной СОД 60 Гр.

Внутриспросветную лучевую терапию проводят пациентам при местнораспространенном раке проксимальных желчных протоков, спустя 2–3 недели после выполнения ЧЧХС.

Спустя 3 месяца после лечения, при отсутствии данных за формирование постлучевой рубцовой стриктуры печеночных протоков, удаляют транспеченочные катетеры. При наличии формирующейся постлучевой стриктуры печеночных протоков в зону облучения устанавливают сетчатые саморасправляющиеся стенты различного типа.

7) требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство:

Персонал, работающий в отделениях абдоминальных, химиотерапевтических и радиологических отделениях медицинских организаций, оказывающих онкологическую помощь населению, должен иметь соответствующие знания и квалификацию, подтвержденные необходимыми документами, и относиться к персоналу группы А, и иметь доступ к работе в операционном блоке, с источниками радиоактивного и ионизирующего излучения, а также сертификаты с не истекшим сроком действия о прохождении курсов по торакальной онкохирургии и/или химиотерапии и/или радиационной безопасности.

- Специалист, имеющий сертификат по специальности «Онкология», «Абдоминальная онкохирургия», «Химиотерапия», «Лучевая терапия» (радиационная онкология) со стажем работы по специальности не менее 5 лет, повышение квалификации по вопросам высокотехнологичных методик абдоминальной онкохирургии и/или химио- и/или лучевой терапии не менее 216 часов за последние 5 лет;

- Для проведения лучевой терапии, специалист с высшим образованием по физике и /или высшим техническим образованием со стажем работы по специальности не менее 3 лет, имеющий опыт работы с линейными ускорителями не менее 2 лет.

8) перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

Перечень обязательных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
2. Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочеви́на, креатинин, моче́вая кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
3. Определение группы крови по системам АВО;
4. Определение резус-фактора;
5. Общий анализ мочи;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV) методом ИФА
8. Комплекс серологических реакций на сифилис;
9. Рентген исследование (скопия, графия) грудной клетки;
10. МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием и/или МРТ с внутривенным контрастированием и виртуальной холангиографией;
11. Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек, забрюшинного пространства, периферических л/узлов, магистральных сосудов гепатопанкреатодуоденальной зоны);
12. Рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки;
13. Фиброэзофагогастродуоденоскопия с биопсией;
14. Ретроградная или антеградная холангиография, ангиографическое исследование - целиакография, возвратная мезентерикоportoграфия (по показаниям).
15. Эндохоледохоэальная или пункционная биопсия (по показаниям);
16. Цитологическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) *;
17. Гистологическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) *;
18. ЭКГ;
19. ЭхоКГ;

Перечень дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. Вирус Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР;

2. ПЦР на COVID-19;
3. Определение КЩС и газов крови;
4. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
5. Стандартное цитогенетическое исследование;
6. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
7. ProBNP;
8. Прокальцитонин;
9. Антитромбин III, Д-димер;
10. Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ;
11. ИФТ периферической крови;
12. Стандартное –цитогенетическое исследование;
13. Иммуногистохимическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) *;
14. Молекулярно-генетическое исследования опухолей (биопсийных и послеоперационных материалов, стеклоблоков, жидкостей, свободно циркулирующие опухоли ДНК);
15. МРТ органов малого таза;
16. Компьютерная томография органов грудной клетки
17. Фиброколоноскопия;
18. КТ головы, шеи с контрастированием;
19. МРТ-головного мозга;
20. Магнитно-резонансная панкреатохолангиография;
21. Чрескожная чреспеченочная холангиография;
22. Гепатобилисцинтиграфия;
23. Эндосонография;
24. Флюоресцентная лапароскопия с УЗИ Фистулохолангиография;
25. Функциональное обследование (ФВД, ЭХО-КГ, нагрузочные пробы и т.п.);
26. Spiroграфия;
27. Рентгенография придаточных пазух носа;
28. Сканирование костей скелета;
29. УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
30. Холтеровское – мониторингирование ЭКГ;

31.ПЭТ/КТ всего тела**;

* В случае если не было проведено ранее;

** В дебюте заболевания и при рестадировании необходимо проведение;

9) Требования к проведению процедуры или вмешательства:

Правила организации деятельности хирургического (Абдоминального онкохирургического) отдела онкологического учреждения

Настоящие правила устанавливают порядок организации деятельности онкологических отделений хирургических методов лечения (далее - Отделение) онкологического стационара (онкологического центра и его филиалов), иной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями (далее - медицинские организации).

Отделение создается как структурное подразделение медицинской организации с целью оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями с применением хирургических методов как самостоятельного вида лечения на основании лицензии на осуществление медицинской деятельности по работам (услугам) - "онкология", "абдоминальная онкохирургия", "химиотерапия", "радиология".

Кочная мощность Отделения должна составлять от 25 до 50 коек.

Отделения организуются в медицинской организации коечной мощностью не менее 70 коек онкологического профиля при наличии расположенных в пределах имущественного комплекса, функционально и технологически объединенного с Отделением:

- отделения рентгенодиагностики, включающего рентгеновский кабинет, кабинет рентгеновский маммографический, кабинет рентгеновской компьютерной томографии, организованного в соответствии с правилами проведения рентгенологических исследований <1>;
- отделения функциональной диагностики, организованного в соответствии с правилами проведения функциональных исследований <1>;
- кабинета (отделения) ультразвуковой диагностики, организованного в соответствии с правилами проведения ультразвуковых исследований <1>;
- эндоскопического отделения, организованного в соответствии с правилами проведения эндоскопических исследований <1>;
- клиничко-диагностической лаборатории;
- отделения реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения или отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной

терапии для взрослого населения, организованных в соответствии с порядком оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология" <2>;

- операционного блока, организованного в соответствии с приложениями к Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях;
- отделения противоопухолевой лекарственной терапии, организованного в соответствии с приложениями к Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях;
- кабинет трансфузиологии, организованный в соответствии с порядком оказания медицинской помощи населению по профилю "трансфузиология" <3>;

В отделении должно быть обеспечено круглосуточное наблюдение дежурной бригады в составе врача-онколога и медицинской сестры палатной для непрерывного наблюдения за пациентами.

В структуре Отделения рекомендуется предусматривать:

- смотровой кабинет;
- кабинет заведующего отделением;
- кабинет врачей;
- палаты;
- перевязочную;
- процедурную;
- клизменная;
- сестринскую.

Правила организации деятельности операционного блока

В структуре операционного блока рекомендуется предусмотреть:

- санпропускник с санузлом;
- предоперационные;
- операционные;
- моечную;
- помещение для хранения и подготовки донорской крови и (или) ее компонентов к трансфузии;
- помещения для хранения медицинских изделий;

- комнату для переодевания одежды;
- комнату временного пребывания пациента после операции;
- стерилизационную;
- протокольную (при наличии более 4-х операционных);
- кабинет старшей медицинской сестры;
- помещение для хранения послеоперационных отходов;
- помещение для хранения и подготовки гипсовых бинтов (для отделения опухолей костей и мягких тканей);

Для проведения лучевой терапии:

- линейный ускоритель или гамма терапевтический аппарат;
- барабанный фантом (для проверок рабочих характеристик и калибровки аппарата);
- фантом для калибровки единиц Хаунсфилда системы визуализации СВСТ;
- терморегулируемая ванна/печь для термопластических масок;
- насос для вакуумных матрасов;
- встроенная, полностью интегрированная система дозиметрического планирования;
- стандартный набор дозиметрического оборудования;
- КТ с функцией виртуальной симуляции и апертурой не меньше 80см со специально приспособленной плоской декой на стол;
- МРТ аппарат с функцией виртуальной симуляции и апертурой не меньше 80 см со специально приспособленной декой на стол.
- подголовник;
- вакуумный матрац;
- капы, загубники;
- индексная рамка;
- подставки под колено;
- пластины термопластические (маски)

10) требования к подготовке пациента:

На основании подготовленных пациентом томографических снимков и направления, а также в результате осмотра пациента, определяется очаг

заболевания и общее состояние организма, а также рассматривается целесообразность проведения операции и/или химио и/или лучевой терапии.

В день первого визита абдоминальным онкологом и/или химиотерапевтом и/или радиационным онкологом проводится медицинский осмотр и назначаются необходимые обследования.

Врач доступно разъясняет пациенту особенности его заболевания и метод лечения, подробно опрашивает пациента о симптомах и принимает решение на основании всей имеющейся информации.

В зависимости от состояния заболевания проведение операции и/или химио и/или лучевой терапии может быть признано нецелесообразным.

Назначение хирургической операции и/или курса химио и/или лучевой терапии решается абдоминальным онкохирургом и/или химиотерапевтом и/или радиационным онкологом, МДГ и с письменного согласия пациента.

Вид и режим лечения определяется в соответствии с клиническими рекомендациями и научно – исследовательскими протоколами. Вид лечения, терапевтические дозы консервативной и/или лучевой терапии подбираются в зависимости от гистологического типа, локализации, стадии, распространения опухоли.

Решение о тактике лечения (проведении операции и/или химио- и/или лучевой терапии) принимается после комплексного обследования пациента, точно поставленного диагноза. Перед процедурой химио- и/или лучевой терапии больному(ой) проводят премедикацию — вводят ряд препаратов, чтобы помочь организму лучше перенести предстоящее лечение:

- гепатопротекторы;
- противорвотные средства;
- иммуномодуляторы;
- пробиотики и др.

Перед каждым курсом химио- и/или лучевой терапии пациент сдает ряд анализов крови и мочи, при необходимости проходит УЗИ некоторых органов, ЭКГ и ряд других исследований в зависимости от конкретного случая.

11) индикаторы эффективности процедуры или вмешательства.

- Удовлетворительное состояние при условии отсутствия осложнений и заживления послеоперационной раны;
- данные, свидетельствующие об отсутствии признаков прогрессирования процесса, полученные клиническими и/или визуализирующими методами

исследования, а также повышение качества жизни больного.

- «ответ опухоли» - регрессия опухоли после проведенного лечения;

Полный эффект – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4х недель.

Частичный эффект – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов.

Стабилизация – (без изменений) уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения.

Прогрессирование – увеличение размеров одной или более опухолей более 25% либо появление новых очагов поражения (УД – А).

- безрецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);
- «качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И
РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ
«РАК ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ
И ФАТЕРОВА СОСОЧКА»**

ТАШКЕНТ – 2025

- Коды МКБ:

МКБ-10	
Код	Название
C22	– Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков
C22.1	– Рак внутрипеченочных желчных протоков
C23	– Рак желчного пузыря
C24	– Рак внепеченочных желчных протоков
C24.1	– Ампулы фатерова сосочка
C24.8	– Поражение желчных путей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C24.9	– Желчных путей неуточненное
Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1137	
МКБ-11	
Код	Название
2C12	Злокачественные новообразования печени или внутрипеченочных желчных протоков
2C12.00	Гепатоцеллюлярный рак и холангиокарцинома, смешанный вариант
2C12.1	Злокачественное новообразование внутрипеченочных желчных протоков
2C12.10	Внутрипеченочная холангиокарцинома
2C12.1Y	Другое уточненное злокачественное новообразование внутрипеченочных желчных протоков
2C12.1Z	Злокачественное новообразование внутрипеченочных желчных протоков неуточненное
2C13	Злокачественное новообразование желчного пузыря
2C13.0	Аденокарцинома желчного пузыря
2C13.Y	Другое уточненное злокачественное новообразование желчного пузыря
2C13.Z	Злокачественное новообразование желчного пузыря, неуточненное
2C14	Злокачественные новообразования проксимального отдела желчевыводящих путей, пузырного протока

2C14.0	Аденокарцинома проксимального отдела желчевыводящих путей, пузырного протока
2C14.1	Муцинозное кистозное новообразование ассоциированное с инвазивным раком пузырного протока
2C14.2	Нейроэндокринные новообразования пузырного протока
2C14.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования проксимального отдела желчевыводящих путей, пузырного протока
2C14.Z	Злокачественные новообразования проксимального отдела желчевыводящих путей, пузырного протока, неуточненные
2C15	Злокачественные новообразования желчевыводящих путей, дистального отдела желчного протока
2C15.0	Аденокарцинома желчевыводящих путей, дистального отдела желчного протока
2C15.1	Муцинозное кистозное новообразование ассоциированное с инвазивным раком дистального отдела желчного протока
2C15.2	Нейроэндокринные новообразования дистального отдела желчного протока
2C15.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования желчевыводящих путей, дистального отдела желчного протока
2C15.Z	Злокачественные новообразования желчевыводящих путей, дистального отдела желчного протока, неуточненные
2C16	Злокачественные новообразования ампулы Фатерова сосочка
2C16.0	Аденокарцинома ампулы Фатерова сосочка
2C16.1	Нейроэндокринные новообразования ампулы Фатерова сосочка
2C16.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования Фатеровой ампулы
2C16.Z	Злокачественные новообразования Фатеровой ампулы, неуточненные
2C17	Злокачественные новообразования других или неуточненных отделов желчевыводящих путей
2C17.0	Аденокарцинома других или неуточненных отделов желчевыводящих путей
2C17.1	Муцинозное кистозное новообразование с сопутствующей инвазивной карциномой других или неуточненных отделов желчевыводящих путей

2C17.2	Нейроэндокринные новообразования других или неуточненных отделов желчевыводящих путей
2C17.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования других или неуточненных отделов желчевыводящих путей
2C17.Z	Злокачественные новообразования других или неуточненных отделов желчевыводящих путей, неуточненные
2C18	Злокачественные новообразования внепеченочного желчного протока
2C18.0	Внутрипротоковая холангигкарцинома
2C18.1	Муцинозное кистозное новообразование ассоциированное с инвазивной карциномой желчного протока
2C18.2	Нейроэндокринное внутрипротоковое новообразование
2C18.Y	Злокачественные другие уточненные новообразования внепеченочного желчного протока
2C18.Z	Злокачественные новообразования внепеченочного желчного протока, неуточненные
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1630407678	

1. Основная часть

- Введение (<https://www.esmo.org/guidelines>)

К опухолям билиарного тракта относят опухолевое поражение желчного пузыря (С23) и холангиокарциномы (ХЦР) – новообразования, происходящие из эпителия желчных протоков. Холангиокарциномы делятся по анатомическому расположению на внутри- (С22.1) и внепеченочные (С24). Рак внепеченочных желчных протоков встречается значительно чаще, на долю рака в зоне ворот печени (опухоли Клацкина) приходится 50%, рака дистальной локализации — 42%, внутрипеченочного — 8%. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34303806/>).

По данным Международного Агентства Изучения Рака – GLOBOCAN, в 2022 году всего выявлено 866 136 случаев рака печени и внутрипеченочных желчных протоков и 758 725 человек умерли от этих видов рака (https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=11)

Рак желчного пузыря (РЖП) – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия желчного пузыря; является наиболее распространенным из всех видов рака желчных путей. РЖП характеризуется местной и сосудистой инвазией, обширным региональным лимфогенным и гематогенным метастазированием.

Рак желчных протоков (холангиокарцинома) – злокачественная опухоль, происходящая из эпителия желчных протоков.

Опухоли ампулы Фатерова сосочка (ампулярные опухоли) могут обладать кишечными или панкреатобилиарными свойствами, однако в действительности до 40% карцином имеют смешанное происхождение, что отражается на их иммунофенотипе. Ампулярный рак кишечного типа имеет лучший прогноз, чем панкреатобилиарный.

Ампулярные карциномы анатомически подразделяют на 4 подтипа: периапулярные, интрапулярные, ампулярные протоковые и ампулярные неклассифицируемые. Пери- и интрапулярные аденокарциномы, как правило, имеют кишечное происхождение, а ампулярные протоковые — панкреатобилиарное. Неклассифицируемые карциномы составляют самую гетерогенную группу со всеми возможными типами, включая смешанный (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23812550/>).

Факторами риска развития РЖП являются заболевания, связанные с наличием хронического воспаления, в том числе желчекаменная болезнь. К другим факторам риска относятся: полипы желчного пузыря более 1 см. в диаметре, хронические инфекции, склерозирующий холангит, аденоматоз желчного пузыря. Воспалительные заболевания кишечника, в результате хронического воспаления, также приводят к раку этого органа [1-3].

Заболевания, предшествующие развитию ХЦР: склерозирующий аутоиммунный холангит, хронический холангит инфекционной природы, болезнь Caroli, хроническая гельминтная инвазия (*Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* и *Opisthorchis felinus*). Желчнокаменная болезнь не связана с этиологией холангиокарциномы. Потенциальными факторами риска для развития холангиокарцином являются воспалительные заболевания кишечника, а также инфицированность вирусными гепатитами HCV, HBV, цирроз печени, сахарный диабет, ожирение, алкоголь, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и курение [4-6].

Холангиоцеллюлярный рак (рак желчного пузыря и желчных протоков) является редкой злокачественной опухолью. В структуре заболеваемости и смертности опухоли оцениваются совместно. В Российской Федерации в 2014 году ХЦР зарегистрирован у 3477 больных, умер от данного заболевания в 2014 году 3751 пациент [7]. Заболеваемость увеличивается с возрастом, женщины заболевают ХЦР чаще мужчин [8].

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2023 год, заболеваемость раком желчевыводящей системы на 100 тыс население составляет 0,5 случаев. В 2023 году впервые выявлены всего 182 больных раком желчевыводящей системы. Из них, активно во время профилактических осмотров было выявлено 6,0% случаев.

Удельный вес больных с диагнозом рак желчевыводящей системы, подтвержденным морфологически составляет 83%. 1,6% случаев выявлен в I стадии заболевания, 25,8% - во II стадии, 44,5% - в III стадии и 25,8% - на IV стадии. У 2,2% больных стадия заболевания не удалось установить. В начале 2025 года с раком желчевыводящей системы под диспансерным наблюдением состояли 373 больные и болезненность составлял 1,0 на 100 тысяч населения. 5-летняя выживаемость при раке желчевыводящей системы в республике составляет 18,0% и смертность – 0,3%.

2) Определение – профилактики или реабилитации.

Профилактическая медицина (ссылка на источник: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0) (профилактология, греч. Πρόφύλακτικός — «предохранительный» и λόγος — «учение, наука») — наука и практика в медицине, комплекс мероприятий, направленных на предупреждение возникновения заболеваний и травм, недопущение и устранение факторов риска их развития[63].

Собственно профилактика подразделяется на:

- индивидуальную и общественную (социальную);
- первичную, вторичную и третичную.

В рамках профилактики также существуют специфическая профилактика инфекционных заболеваний и психопрофилактика [64].

Профилактика — основное направление медицины и включает в себя мероприятия государственного, социально-экономического, гигиенического и лечебно-медицинского характера с целью обеспечить высокое состояние здоровья и предупредить возникновение болезней. Подразумевает под собой не только проведение медицинских манипуляций, но и мероприятия законодательного, организационного, экологического, архитектурно-планировочного, санитарно-технического, просветительского по медицинским вопросам населения характера. Основывается на научном статистическом причинно-следственном анализе связи факторов и рисков с заболеваниями[65].

Профилактические мероприятия — важнейшая составляющая системы здравоохранения, направленная на формирование у населения медико-социальной активности и мотивации на здоровый образ жизни.

Используемые профилактические мероприятия стремятся продлить полноценную здоровую жизнь человека, с помощью определения изменений в организме отдельно взятого человека, которые могут привести в дальнейшем к заболеваниям и принять адресные меры, направленные на предотвращение

болезней. Подобный индивидуализированный подход к профилактике заболеваний рассматривается превентивной медициной [65].

Медицинская реабилитация (ссылка на источник: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F)

(от лат. *rehabilitatio*, восстановление) — комплекс медицинских, педагогических, психологических и иных видов мероприятий, направленных на максимально возможное восстановление или компенсацию нарушенных или полностью утраченных, в результате болезни или травмы, нормальных психических и физиологических функций (потребностей) человеческого организма, его трудоспособности. Примеры потребностей: быть здоровым, двигательная активность, свобода передвижения, самостоятельность действий, общение с людьми, получение необходимой информации, самореализация через трудовую и иные виды деятельности [68].

В отличие от лечения, реабилитация проводится во время отсутствия острой фазы патологического процесса в организме [69].

Медицинская реабилитация тесно связана с другими видами реабилитации — физической, психологической, трудовой, социальной, экономической.

3) Виды профилактики или реабилитации.

В зависимости от состояния здоровья, наличия факторов риска заболевания или выраженной патологии можно рассмотреть 3 вида профилактики.

1. **Первичная профилактика** — система мер предупреждения возникновения и воздействия факторов риска развития заболеваний (дезинсекция, вакцинация, рациональный режим труда и отдыха, рациональное качественное питание, физическая активность, охрана окружающей среды). Ряд мероприятий первичной профилактики может осуществляться в масштабах государства. Предотвращение болезней и создание хорошего самочувствия продлевает продолжительность нашей жизни [67]. Мероприятия по укреплению здоровья не нацелены на конкретное заболевание или состояние, а способствуют укреплению здоровья. С другой стороны, особая защита нацелена на тип или группу заболеваний и дополняет цели укрепления здоровья [67]. Основные принципы первичной профилактики: 1) непрерывность профилактических мероприятий (на протяжении всей жизни, начиная ещё в антенатальном периоде); 2) дифференцированный характер профилактических мероприятий; 3) массовость профилактики; 4) научность профилактики; 5) комплексность

профилактических мер (участие в профилактике лечебных учреждений, органов власти, общественных организаций, населения) [66].

2. **Вторичная профилактика** — комплекс мероприятий, направленных на устранение выраженных факторов риска, которые при определенных условиях (стресс, ослабление иммунитета, чрезмерные нагрузки на любые другие функциональные системы организма) могут привести к возникновению, обострению и рецидиву заболевания. Наиболее эффективным методом вторичной профилактики является диспансеризация как комплексный метод раннего выявления заболеваний, динамического наблюдения, направленного лечения, рационального последовательного оздоровления [66].
3. Некоторые специалисты-профилактикологи предлагают термин «**третичная профилактика**» как комплекс мероприятий по реабилитации больных, утративших возможность полноценной жизнедеятельности. Третичная профилактика имеет целью социальную (формирование уверенности в собственной социальной пригодности), трудовую (возможность восстановления трудовых навыков), психологическую (восстановление поведенческой активности) и медицинскую (восстановление функций органов и систем организма) **реабилитацию** [66].

Пререабилитация (prehabilitation) – реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения (хирургического лечения/химиотерапии/лучевой терапии).

I этап реабилитации – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение/химиотерапию/лучевую терапию) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания;

II этап реабилитации – реабилитация в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации), в ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений течения заболевания.

III этап реабилитации – реабилитация в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах логопеда (учителя-дефектолога), оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в т.ч. в условиях санаторно-курортных организаций).

2. Принципы проведения общественных профилактических мероприятий и индивидуальной профилактики:

Первичная профилактика холангиоцеллюлярного рака

(https://oncology-spb.ru/zabolevaniya/organy-zhkt/rak-zhelchnyh-protokov?utm_source=chatgpt.com)

Специфической профилактики заболевания не существует. Первичная профилактика холангиоцеллюлярного рака (ХЦР) включает меры, направленные на предотвращение факторов, которые могут привести к его развитию. Основные подходы включают:

1. Лечение заболеваний печени:

- Контроль и лечение хронических заболеваний печени, таких как цирроз, вирусные гепатиты (особенно гепатит В и С), билиарный цирроз, а также инфекций, повышающих риск ХЦР.
- Применение противовирусных препаратов для лечения гепатитов В и С, что может снизить вероятность развития рака.

2. Снижение воздействия токсинов:

- Избегание воздействия токсичных веществ, таких как пестициды, химические загрязнители и другие канцерогены, которые могут повредить клетки печени.

3. Вакцинация против гепатита В:

- Вакцинация против вируса гепатита В снижает риск развития хронической инфекции и, соответственно, рак печени.

4. Поддержание нормального веса и здорового образа жизни:

- Предотвращение ожирения и поддержание нормального веса, так как ожирение связано с повышенным риском заболеваний печени, которые могут привести к ХЦР.
- Соблюдение здорового питания и регулярные физические нагрузки для улучшения общего состояния организма.

Вторичная профилактика холангиоцеллюлярного рака

(https://glavonco.ru/upload/iblock/f53/f5397e6bc1ce6dff4afcfc0e9b5d9507.pdf?utm_source=chatgpt.com)

Вторичная профилактика холангиоцеллюлярного рака (ХЦР) направлена на раннее выявление заболевания у пациентов, находящихся в группе риска. Рекомендуется регулярное проведение скрининговых исследований, включая ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, определение уровня опухолевых маркеров (например, СА 19-9) и другие методы визуализации, такие как компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ). Особое внимание следует уделить пациентам с хроническими

заболеваниями печени, такими как цирроз, хронические вирусные гепатиты, первичный билиарный цирроз и аутоиммунный гепатит, так как они находятся в группе повышенного риска развития ХЦР.

После завершения хирургического лечения ХЦР рекомендуется соблюдать следующую периодичность и методы наблюдения: в первые 2 года — каждые 3–6 месяцев, далее — ежегодно до 5 лет. Обследование должно включать осмотр врача-онколога, определение уровня онкомаркеров (РЭА, СА-19.9, АФП), УЗИ органов брюшной полости, КТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, рентгенографию органов грудной клетки и холангиографию (при наличии дренажей).

Третичная профилактика холангиоцеллюлярного рака (https://practical-oncology.ru/articles/258.pdf?utm_source=chatgpt.com)

Третичная профилактика холангиоцеллюлярного рака (ХЦР) направлена на предотвращение рецидивов и метастазирования заболевания у пациентов, которые уже прошли лечение (например, после операции, химиотерапии или трансплантации печени). Основные меры включают:

1. Регулярное наблюдение после лечения:

- После лечения (операции, трансплантации, химиотерапии) необходимо проводить регулярные обследования для выявления возможных рецидивов или метастазов. Это может включать:
 - УЗИ органов брюшной полости
 - Компьютерную томографию (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ)
 - Определение уровня опухолевых маркеров (например, СА 19-9, РЭА)
 - Рентгенографию органов грудной клетки
- Важно проводить мониторинг на протяжении нескольких лет, особенно в первые 5 лет после лечения.

2. Поддерживающая терапия:

- Для улучшения качества жизни пациентов после лечения и предотвращения осложнений могут быть назначены поддерживающие методы лечения, такие как противовирусная терапия, препараты для улучшения функции печени, антиоксиданты и другие поддерживающие препараты.

- Для пациентов, перенесших трансплантацию печени, необходимо пожизненно принимать иммуносупрессивные препараты для предотвращения отторжения органа.

3. Психологическая поддержка:

- Пациенты, пережившие рак, могут столкнуться с психологическими трудностями, такими как депрессия, тревожность или стресс. Важно обеспечивать им психологическую поддержку и помощь в адаптации к жизни после лечения.

4. Профилактика осложнений:

- Для предотвращения осложнений, таких как печеночная недостаточность или острые инфекционные заболевания, необходимо строго соблюдать медицинские рекомендации, связанные с диетой, режимом дня и медикаментозной терапией.

5. Образование и поддержка:

- Обучение пациентов по вопросам самонаблюдения и соблюдения здорового образа жизни (отказ от курения, правильное питание, контроль массы тела) также важно для предотвращения рецидивов и поддержания общего здоровья.

Третичная профилактика направлена на улучшение качества жизни пациентов, предотвращение рецидивов и улучшение прогноза для людей, которые уже прошли лечение от холангиоцеллюлярного рака.

3. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- После завершения хирургического лечения по поводу ХЦР рекомендуется соблюдать следующую периодичность и методы наблюдения Р - обследование в первые 2 года рекомендуется проводить каждые 3–6 месяцев, далее – ежегодно до 5 лет в следующем объеме:
 - осмотр врача-онколога и физикальное обследование;
 - онкомаркеры РЭА, СА-19.9, АФП (если были повышены исходно);
 - УЗИ органов брюшной полости;
 - КТ или МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием;
 - рентгенография органов грудной клетки;

- холангиография (при наличии дренажей) [32, 53].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания после завершения лечения с целью раннего начала химиотерапии или хирургического лечения резектабельных метастатических очагов, рецидивных опухолей.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

В настоящее время для большинства видов медицинской реабилитации отсутствуют клинические исследования с участием пациентов с ХЦР. Данные рекомендации сделаны на основании того, что во многих исследованиях, в том числе мета-анализах (Steffens, D et al 2018 и др.) и систематических обзорах (Nicole L. Stout et al, 2017 и R. Segal et al, 2017 и др.) доказано, что различные виды медицинской реабилитации значительно ускоряют функциональное восстановление, сокращают сроки пребывания в стационаре после операции и снижают частоту развития осложнений и летальных исходов у пациентов с другими злокачественными новообразованиями.

4.1. Предреабилитация

- **Рекомендуется** проведение предреабилитации всем пациентам с ПКРК в целях ускорения функционального восстановления, сокращения сроков пребывания в стационаре после операции, снижения частоты развития осложнений и летальных исходов на фоне лечения ХЦР. Предреабилитация включает физическую подготовку (ЛФК), психологическую и нутритивную поддержку, информирование пациентов (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23756434/>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: целесообразно советовать пациенту увеличить физическую активность за 2 недели до операции в целях снижения сроков пребывания в стационаре и риска развития послеоперационных осложнений, а также повышения качества жизни в послеоперационном периоде (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26769776/>).

4.2. Реабилитация при хирургическом лечении

4.2.1. Первый этап реабилитации

- **Рекомендуется** мультидисциплинарный подход при проведении реабилитации пациентов в онкогепатологии с включением двигательной реабилитации, психологической поддержки, работы со специалистами по трудотерапии (инструкторами по трудовой терапии) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25733913/>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** раннее начало восстановительного лечения, поскольку оно улучшает функциональные результаты после операций в онкогепатологии (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24161605/>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** комплекс ЛФК в каждом конкретном случае разрабатывать индивидуально, исходя из особенностей и объема операции (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19117349/>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** назначение пациентам медицинского массажа (исключая оперированную анатомическую зону) в раннем послеоперационном периоде, поскольку медицинский массаж повышает тонус мышц, улучшает заживление послеоперационной раны, уменьшает болевой синдром и отек, способствует профилактике тромботических осложнений (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27502797/>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** применение пневмокомпрессии для профилактики послеоперационных отеков (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31068019/>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** применение кинезиологического тейпирования для лечения и профилактики послеоперационных отеков, что сопоставимо по эффекту с применением прессотерапии (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31068019/>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** сочетать лечение положением, ЛФК, криотерапию на область операции, массаж медицинский, электротерапию в целях обезболивания (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30052758/>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

4.2.2. Второй этап реабилитации

- **Рекомендовано** использовать методики, направленные на мобилизацию рубцов для профилактики формирования грубых рубцовых изменений, в том числе в глубоких слоях мягких тканей: глубокий массаж, упражнения на растяжку, ультразвуковую терапию с целью размягчения рубцовых изменений [70].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** при возникновении лимфедемы проводить полную противоотечную терапию, включающую мануальный лимфодренаж, ношение компрессионного трикотажа, выполнение комплекса ЛФК, уход за кожей [71].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** в сочетании с полной противоотечной терапией применение перемежающей пневмокомпрессии, длящейся не менее 1 ч с давлением в камерах 30–60 мм рт. ст. (<https://atlanticlymph.ca/en/wp-content/uploads/2012/09/nlnriskreduction.pdf>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** в сочетании с полной противоотечной терапией применение низкоинтенсивной лазеротерапии (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29216916/>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

4.2.3. Третий этап реабилитации

- **Рекомендуется** выполнение и постепенное расширение комплекса ЛФК с включением аэробной нагрузки, что улучшает результаты комбинированного лечения злокачественных новообразований и качество жизни [72].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендован** массаж медицинский для улучшения качества жизни, уменьшения болевого синдрома, слабости [73].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

4.3. Реабилитация при химиотерапии

- **Рекомендуется** раннее начало физических нагрузок на фоне химиотерапии, что помогает профилактике мышечной слабости, гипотрофии, снижения толерантности к физической нагрузке (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28942909/>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

- Данная рекомендация сделана на основании результатов проведенных систематических обзоров Nicole L. Stout et al, 2017 и R. Segal et al, 2017 влияния физических упражнений на пациентов с другими злокачественными новообразованиями - рекомендуется применение аэробной нагрузки на фоне химиотерапии, что повышает уровень гемоглобина, эритроцитов и снижает длительность лейко- и тромбоцитопении, а также повышает вероятность завершить запланированный курс химиотерапии (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22301865/>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** проведение ЛФК на фоне химиотерапии, что позволяет уменьшать слабость и депрессию. Сочетание ЛФК с психологической поддержкой в лечении слабости и депрессии на фоне химиотерапии более эффективно, чем только медикаментозная коррекция (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5557289/>).

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

- **Рекомендуется** индивидуально подбирать объем и интенсивность ЛФК на фоне химиотерапии, исходя из степени слабости (легкая, средняя, тяжелая), и увеличивать интенсивность ЛФК при улучшении общего состояния (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28942909/>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** пациентам сочетание аэробной нагрузки и силовой для управления побочными эффектами лечения, повышения толерантности к лечению (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28942909/>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** пациентам проведение курса медицинского массажа в течение 6 нед после начала химиотерапии, что уменьшает слабость на фоне комбинированного лечения (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29044466/>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств –5)

- **Рекомендовано** проводить упражнения на тренировку баланса, что более эффективно для коррекции полинейропатии, чем сочетание упражнений на выносливость и силовых упражнений (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24927670/>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** назначать 6-недельный курс ходьбы (теренного лечения) пациентам с меланомой кожи или слизистых и полинейропатией, вызванной токсическим воздействием химиотерапии, как часть общего комплекса реабилитации с целью контроля клинических проявлений полинейропатии (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29243164/>).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств –2).

- **Рекомендуется** применение низкоинтенсивной лазеротерапии в лечении периферической полинейропатии на фоне химиотерапии (<https://experts.mcmaster.ca/display/publication1233659>).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств –2).

- **Рекомендуется** низкочастотная магнитотерапия в лечении периферической полинейропатии на фоне химиотерапии (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27657350/>).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств –2).

- **Рекомендуется** чрескожная короткоимпульсная электростимуляция в течение 20 минуты в день 4 недель для лечения полинейропатии на фоне химиотерапии (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24549206/>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств –5).

- **Рекомендуется** низкоинтенсивная лазеротерапия в профилактике мукозитов полости рта на фоне химиотерапии (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25198431/>).

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

- **Рекомендуется** проводить комплекс ЛФК, что снижает частоту развития кардиальных осложнений на фоне химиотерапии [74].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств –5).

- **Рекомендуется** использование систем охлаждения кожи головы, что обеспечивает профилактику алопеции на фоне химиотерапии [75].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств –5).

4.4. Реабилитация при лучевой терапии

- **Рекомендуется** выполнение комплекса ЛФК (аэробной нагрузки в сочетании с силовой) на фоне лучевой терапии, что позволяет проводить профилактику слабости и улучшает качество жизни у на фоне лучевой терапии (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29445285/>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение комплекса ЛФК, что увеличивает плотность костной ткани и выносливость пациента на фоне лучевой терапии в первую очередь у пациентов с костными метастазами [76].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств –2).

- **Рекомендуется** через 3 дня после начала лучевой терапии подключить низкоинтенсивную лазеротерапию на 3 дня в неделю для профилактики лучевого дерматита (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26447605/>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств –5).

4.5. Принципы психологической реабилитации пациентов со злокачественными новообразованиями

- **Рекомендуется** выполнять информирование пациентов о заболевании, психических реакциях; зоне ответственности в процессе лечения; способах коммуникации с родственниками, медицинским персоналом; способах получения дополнительной информации о своем заболевании или состоянии; способах получения социальной поддержки, что приводит к улучшению качества жизни и исхода заболевания (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4001992/>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** добиваться комбинированного эффекта совладающего поведения и воспринимаемой социальной поддержки, что приводит к меньшему

количеству навязчивых и избегающих мыслей до лечения и обеспечивает лучшую психологическую адаптацию через 1 месяц после лечения [77].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

• **Рекомендуются** психообразовательные мероприятия и психологическая поддержка (самодиагностика патологических психических реакций; способы совладания со стрессом; отслеживание взаимовлияния психических реакций и физического состояния), что может рассматриваться как основной механизм трансформации стрессовых событий в личный опыт, способствующий социальной и психической адаптации в условиях заболевания и лечения [78]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Чаще всего в научных исследованиях в рамках онкопсихологии встречаются 3 стиля совладания среди пациентов ХЦР:

(1) *активное поведенческое преодоление эмоциональных, физических и социальных трудностей, ассоциированных с заболеванием и лечением;*

(2) *активно-познавательное преодоление, включающее в себя отношение, убеждения и размышления о заболевании;*

(3) *преодоление избегания, включающее попытки активного избегания проблем или косвенного снижения эмоционального напряжения с помощью отвлечения внимания.*

В целом, исследования показывают, что пациенты, которые используют активные (проблемно-ориентированные) стратегии выживания, демонстрируют лучшую адаптацию к заболеванию, чем те, кто использует пассивные или избегающие стили выживания[79]

Пациенты, которые использовали активно-поведенческие методы преодоления трудностей, сообщали о более высоком уровне самооценки и энергии, меньшем количестве физических симптомов и снижении раздражительности и астенизации (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8357293/>).

В противоположность этому, у пациентов раком на ранних стадиях была продемонстрирована положительная корреляция между методами преодоления избегания и тревожностью, депрессией, растерянностью и нестабильным фоном настроения (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8357293/>)

Voesen et al. продемонстрировали, что структурированные вмешательства, предлагающие психо-образовательную поддержку, способствуют снижению дистресса и расстройств настроения, приводят к более активному

использованию стратегий выживания среди пациентов с раком (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18089864/>).

• **Рекомендуется** проводить прицельные психокоррекционные мероприятия психических реакций, ассоциированных с раком (реакции по астено-тревожно-депрессивному типу, нарциссические реакции, реакции в рамках ПТС, социальная изоляция), что приводит к уменьшению тревожности, расстройств, связанных со здоровьем, а также с положительным изменениям в борьбе с болезнью (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22933380/>).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Результаты психокоррекционных мероприятий демонстрируют низкий уровень депрессии, спутанности сознания, астенизации, апатии и общего снижения фона настроения среди пациентов с раком (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2378543/>). Также многие исследования демонстрируют положительное влияние вмешательства на функции иммунной системы, в том числе увеличение некоторых типов естественных киллеров (NK) и увеличение потенциала NK-клеток в борьбе с опухолями. За 5 лет наблюдения данные исследователи смогли показать, что психологические и биологические изменения, в свою очередь, были связаны с показателями рецидивов и выживаемости (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8357293/>).

4. Этапы и объемы реабилитации:

Пациенты с холангиоцеллюлярными опухолями должны наблюдаться группой специалистов различного профиля, включающей абдоминального онколога, врача-онколога, медицинского психолога, имеющих опыт работы с больными рака желчевыводящей системы и фатерова сосочка. Осмотр пациентов врачом-онкологом должен проводиться не менее 2-х раз в год; остальными специалистами - по необходимости. Целесообразно проведение диспансеризации пациентов 1 раз в год в специализированном центре онкологии располагающий достаточной клинико-лабораторной базой.

Диспансерное наблюдение за пациентами с рака желчевыводящей системы и фатерова сосочка включает: Динамический мониторинг состояния пациента с оценкой наличия признаков рецидива или метастазирования заболевания, наличия нежелательных явлений при проведении общеукрепляющей терапии после завершённых циклов операции и/или цитостатической терапии, соблюдать за индивидуальной непереносимостью препарата, изменения психологического или социального статуса пациента, оценка состояния других важных систем.

Лечение осложнений химиолучевой терапии: коррекция показателей крови, гигиена полости рта, лечения осложнений со стороны ЖКТ, ЛОР-органов, патологии сердечно-сосудистой системы и др. и направление к профильным специалистам. Всех пациентов с раком легкого рекомендовано регистрировать и наблюдать в специализированном центре онкологии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

5. Диагностические мероприятия с указанием уровня медицинской профилактики или реабилитации:

1) Основные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:

- ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
- Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочеви́на, креатинин, моче́вая кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
- Общий анализ мочи;
- Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
- Рентген исследование (скопия, графия) грудной клетки;
- Мультифазная МРТ или КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением;
- МРТ органов малого таза (по показаниям, при расположении опухоли в малом тазу);
- Фиброэзофагогастродуоденоскопия;
- Рентгеноскопическое исследование желудка, 12 перстной кишки и поджелудочной железы с контрастированием (двойное контрастирование);
- Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек, забрюшинного пространства и периферических лимфоузлов);
- онкомаркеры РЭА, СА-19.9, АФП (если были повышены исходно);
- ЭКГ;

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2) Дополнительные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:

- Рентгенография придаточных пазух носа;
- МСКТ грудной клетки;
- КТ головы, шеи с контрастированием;
- Колоноскопия;
- УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
- МРТ-головного мозга;
- ЭхоКГ;
- Холтеровское – мониторирование ЭКГ;

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

7. Индикаторы эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий:

Профилактическая терапия и реабилитация должна контролироваться клинически, лабораторно и инструментальными обследованиями во время посещения на динамический контроль. Индикаторы эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий при раке печени следующие:

- отсутствия рецидива заболевания;
- отсутствия метастазирования заболевания;
- отсутствия поздних осложнений хирургической, цитостатической и лучевой терапии;
- полноценное возвращение на исходное положение психического состояния больного и близких родственников пациента;
- отказ пациента от вредных привычек, соблюдение образа здоровой жизни, здорового питания;
- своевременное обращение на динамический контроль пациента;
- своевременное лечение состояний/заболеваний являющиеся фоновым заболеванием или фактором риска рака желчевыводящей системы и фатерова сосочка.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ ПАЛЛИАТИВНОГО
ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «РАК
ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ И
ФАТЕРОВА СОСОЧКА»**

ТАШКЕНТ – 2025

- Коды МКБ:

МКБ-10	
Код	Название
C22	– Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков
C22.1	– Рак внутрипеченочных желчных протоков
C23	– Рак желчного пузыря
C24	– Рак внепеченочных желчных протоков
C24.1	– Ампулы фатерова сосочка
C24.8	– Поражение желчных путей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C24.9	– Желчных путей неуточненное
Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1137	
МКБ-11	
Код	Название
2C12	Злокачественные новообразования печени или внутрипеченочных желчных протоков
2C12.00	Гепатоцеллюлярный рак и холангиокарцинома, смешанный вариант
2C12.1	Злокачественное новообразование внутрипеченочных желчных протоков
2C12.10	Внутрипеченочная холангиокарцинома
2C12.1Y	Другое уточненное злокачественное новообразование внутрипеченочных желчных протоков
2C12.1Z	Злокачественное новообразование внутрипеченочных желчных протоков неуточненное
2C13	Злокачественное новообразование желчного пузыря
2C13.0	Аденокарцинома желчного пузыря
2C13.Y	Другое уточненное злокачественное новообразование желчного пузыря
2C13.Z	Злокачественное новообразование желчного пузыря, неуточненное
2C14	Злокачественные новообразования проксимального отдела желчевыводящих путей, пузырного протока

2C14.0	Аденокарцинома проксимального отдела желчевыводящих путей, пузырного протока
2C14.1	Муцинозное кистозное новообразование ассоциированное с инвазивным раком пузырного протока
2C14.2	Нейроэндокринные новообразования пузырного протока
2C14.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования проксимального отдела желчевыводящих путей, пузырного протока
2C14.Z	Злокачественные новообразования проксимального отдела желчевыводящих путей, пузырного протока, неуточненные
2C15	Злокачественные новообразования желчевыводящих путей, дистального отдела желчного протока
2C15.0	Аденокарцинома желчевыводящих путей, дистального отдела желчного протока
2C15.1	Муцинозное кистозное новообразование ассоциированное с инвазивным раком дистального отдела желчного протока
2C15.2	Нейроэндокринные новообразования дистального отдела желчного протока
2C15.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования желчевыводящих путей, дистального отдела желчного протока
2C15.Z	Злокачественные новообразования желчевыводящих путей, дистального отдела желчного протока, неуточненные
2C16	Злокачественные новообразования ампулы Фатерова сосочка
2C16.0	Аденокарцинома ампулы Фатерова сосочка
2C16.1	Нейроэндокринные новообразования ампулы Фатерова сосочка
2C16.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования Фатеровой ампулы
2C16.Z	Злокачественные новообразования Фатеровой ампулы, неуточненные
2C17	Злокачественные новообразования других или неуточненных отделов желчевыводящих путей
2C17.0	Аденокарцинома других или неуточненных отделов желчевыводящих путей
2C17.1	Муцинозное кистозное новообразование с сопутствующей инвазивной карциномой других или неуточненных отделов желчевыводящих путей

2C17.2	Нейроэндокринные новообразования других или неуточненных отделов желчевыводящих путей
2C17.Y	Другие уточненные злокачественные новообразования других или неуточненных отделов желчевыводящих путей
2C17.Z	Злокачественные новообразования других или неуточненных отделов желчевыводящих путей, неуточненные
2C18	Злокачественные новообразования внепеченочного желчного протока
2C18.0	Внутрипротоковая холангигкарцинома
2C18.1	Муцинозное кистозное новообразование ассоциированное с инвазивной карциномой желчного протока
2C18.2	Нейроэндокринное внутрипротоковое новообразование
2C18.Y	Злокачественные другие уточненные новообразования внепеченочного желчного протока
2C18.Z	Злокачественные новообразования внепеченочного желчного протока, неуточненные
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1630407678	

1. Основная часть

1) Введение

К опухолям билиарного тракта относят опухолевое поражение желчного пузыря (С23) и холангиокарциномы (ХЦР) – новообразования, происходящие из эпителия желчных протоков. Холангиокарциномы делятся по анатомическому расположению на внутри- (С22.1) и внепеченочные (С24). Рак внепеченочных желчных протоков встречается значительно чаще, на долю рака в зоне ворот печени (опухоли Клацкина) приходится 50%, рака дистальной локализации — 42%, внутрипеченочного — 8%. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34303806/>).

2) Определение синдрома резвившийся в процессе течения данной нозологии (ссылка на использованный источник: <https://www.esmo.org/guidelines>):

По данным Международного Агенства Изучения Рака – GLOBOCAN, в 2022 году всего выявлено 866 136 случаев рака печени и внутрипеченочных желчных протоков и 758 725 человек умерли от этих видов рака (https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=11)

Рак желчного пузыря (РЖП) – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия желчного пузыря; является наиболее распространенным из всех видов

рака желчных путей. РЖП характеризуется местной и сосудистой инвазией, обширным региональным лимфогенным и гематогенным метастазированием.

Рак желчных протоков (холангиокарцинома) – злокачественная опухоль, происходящая из эпителия желчных протоков.

Опухоли ампулы Фатерова сосочка (ампулярные опухоли) могут обладать кишечными или панкреатобилиарными свойствами, однако в действительности до 40% карцином имеют смешанное происхождение, что отражается на их иммунофенотипе. Ампулярный рак кишечного типа имеет лучший прогноз, чем панкреатобилиарный.

Ампулярные карциномы анатомически подразделяют на 4 подтипа: периапулярные, интраампулярные, ампулярные протоковые и ампулярные неклассифицируемые. Пери- и интраампулярные аденокарциномы, как правило, имеют кишечное происхождение, а ампулярные протоковые — панкреатобилиарное. Неклассифицируемые карциномы составляют самую гетерогенную группу со всеми возможными типами, включая смешанный (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23812550/>).

Факторами риска развития РЖП являются заболевания, связанные с наличием хронического воспаления, в том числе желчекаменная болезнь. К другим факторам риска относятся: полипы желчного пузыря более 1 см. в диаметре, хронические инфекции, склерозирующий холангит, аденоматоз желчного пузыря. Воспалительные заболевания кишечника, в результате хронического воспаления, также приводят к раку этого органа [1-3].

Заболевания, предшествующие развитию ХЦР: склерозирующий аутоиммунный холангит, хронический холангит инфекционной природы, болезнь Caroli, хроническая гельминтная инвазия (*Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* и *Opisthorchis felinus*). Желчнокаменная болезнь не связана с этиологией холангиокарциномы. Потенциальными факторами риска для развития холангиокарцином являются воспалительные заболевания кишечника, а также инфицированность вирусными гепатитами HCV, HBV, цирроз печени, сахарный диабет, ожирение, алкоголь, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и курение [4-6].

Холангиоцеллюлярный рак (рак желчного пузыря и желчных протоков) является редкой злокачественной опухолью. В структуре заболеваемости и смертности опухоли оцениваются совместно. В Российской Федерации в 2014 году ХЦР зарегистрирован у 3477 больных, умер от данного заболевания в 2014 году 3751 пациент [7]. Заболеваемость увеличивается с возрастом, женщины заболевают ХЦР чаще мужчин [8].

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2023 год, заболеваемость раком желчевыводящей системы на 100 тыс населения составляет 0,5 случаев. В 2023 году впервые выявлены всего 182 больных раком желчевыводящей системы. Из них, активно во время профилактических осмотров было выявлено 6,0% случаев. Удельный вес больных с диагнозом рак желчевыводящей системы, подтвержденным морфологически составляет 83%. 1,6% случаев выявлен в I стадии заболевания, 25,8% - во II стадии, 44,5% - в III стадии и 25,8% - на IV стадии. У 2,2% больных стадия заболевания не удалось установить. В начале 2025 года с раком желчевыводящей системы под диспансерным наблюдением состояли 373 больные и болезненность составлял 1,0 на 100 тысяч населения. 5-летняя выживаемость при раке желчевыводящей системы в республике составляет 18,0% и смертность – 0,3%.

Клиническая классификация:

Стадирование:

Стадирование по системе TNM7 (2010)

Диагноз должен быть подтвержден гистологически.

A) Рак желчного пузыря

T – первичная опухоль:

T_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли; T₀ – первичная опухоль не определяется;

T_{is} – рак in situ;

T₁ – опухоль прорастает в собственную пластинку или мышечный слой; T_{1a} – опухоль прорастает в собственную пластинку;

T_{1b} – 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, ДПК, 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:

N_x – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;

N₀ – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических

узлов;

N_1 – поражение лимфатических узлов вдоль пузырного протока, общего желчного протока, печеночной артерии и/или воротной вены;

N_2 – поражение парааортальных, паракавальных, верхних мезентериальных и/или чревных лимфатических узлов.

M – отдаленные метастазы:

M_0 – нет отдаленных метастазов;

M_1 – есть отдаленные метастазы.

Таблица 15 - Группировка по стадиям РЖП

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	N0–1	M0
Стадия IVB	Любая T	N2	M0
	Любая T	Любой N	M1

Б) Внутрипеченочная ХК (классифицируется также, как и ГЦР).

T – первичная опухоль:

T_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли,

T_0 – первичная опухоль не определяется,

T_1 – солитарная опухоль без инвазии сосудов,

T_2 – солитарная опухоль до 5 см в наибольшем измерении с инвазией сосудов, или множественные опухоли до 5 см в наибольшем измерении без инвазии сосудов.

T_{3A} – множественные опухоли более 5 см в наибольшем измерении без инвазии сосудов,

T_{3B} – солитарная опухоль или множественные опухоли любого размера с инвазией главных ветвей воротной или печеночных вен,

T_4 – 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. Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы ворот печени (расположенные в печеночно-двенадцатиперстной связке).

N_x – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N₀ – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N₁ – имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.

M – отдаленные метастазы:

M_x – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов,

M₀ – нет признаков отдаленных метастазов,

M₁ – имеются отдаленные метастазы.

pTNM – патогистологическая классификация.

Требования к определению категорий pT, pN, pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N, M.

G – гистопатологическая дифференцировка:

G_x – степень дифференцировки не может быть установлена,

G₁ – высокая степень дифференцировки,

G₂ – средняя степень дифференцировки,

G₃ – низкая степень дифференцировки, G₄ – недифференцированные опухоли.

Таблица 16 – Группировка по стадиям внутривенечного ХЦР

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

В) Рак внепеченочных желчных протоков.

Классификация рака проксимальных желчных протоков (опухоли с поражением

желчного дерева выше впадения пузырного протока).

T – первичная опухоль:

T_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T₀ – первичная опухоль не определяется;

T_{is} – рак in situ (внутрипротоковая опухоль);

T₁ – опухоль прорастает до мышечного слоя или фиброзной ткани протока;

T_{2a} – опухоль прорастает за пределы стенки протока с инвазией в окружающую жировую ткань;

T_{2b} – 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 порядка с одной стороны с инвазией контралатеральной ветви воротной вены и печеночной артерии.

N – регионарные лимфатические узлы:

N_x – 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.

Таблица 17 - группировка по стадиям рака проксимальных желчных протоков

Стадия 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Стадия I	T ₁	N ₀	M ₀
Стадия II	T _{2a–b}	N ₀	M ₀
Стадия IIIA	T ₃	N ₀	M ₀
Стадия IIIB	T _{1–3}	N ₁	M ₀
Стадия IVA	T ₄	N _{0–1}	M ₀
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M ₁

Модифицированная система стадирования Bismuth-Corlette классифицирует

опухоли проксимальных желчных протоков на 4 типа, основанные на степени участия желчных протоков (таб. 18).

Таблица 18 – 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

Классификация рака дистального отдела внепеченочных желчных протоков (поражение ниже впадения пузырного протока).

T – первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

Tis – рак in situ (внутрипротоковая опухоль);

T1 – опухоль ограничена стенкой протока;

T2 – опухоль распространяется за пределы стенки протока;

T3 – опухоль прорастает в желчный пузырь, печень, поджелудочную железу, двенадцатиперстную кишку или другие соседние органы

T4 – инвазия опухоли в чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию;

N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – 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:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – есть отдаленные метастазы.

Таблица 19 - группировка по стадиям рака дистальных желчных протоков

Стадия 0	Tis	N0	M0
----------	-----	----	----

Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T2	N0	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
Стадия IIB	T1–3	N1	M0
Стадия III	T4	Любая N	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

Г) Стадирование рака Фатерова сосочка

T — первичная опухоль:

Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 — первичная опухоль не определяется;

Tis — рак in situ;

T1-опухоль ограничена ампулой Фатерова сосочка или сфинктером Одди или прорастает за пределы сфинктера Одди и/или в подслизистый слой ДПК;

T1a — опухоль ограничена ампулой Фатерова сосочка или сфинктером Одди;

T1b — опухоль прорастает за пределы сфинктера Одди и/или в подслизистый слой ДПК;

T2 — опухоль прорастает в мышечный слой ДПК;

T3 — опухоль непосредственно инвазирует в поджелудочную железу (до 0,5 см) или распространяется более чем на 0,5 см по поджелудочной железе, или распространяется в перипанкреатическую или перидуоденальную ткань или серозную оболочку ДПК без вовлечения чревного ствола или верхней брыжеечной артерии;

T3a — опухоль непосредственно прорастает в поджелудочную железу (до 0,5 см);

T3b — опухоль распространяется более чем на 0,5 см по поджелудочной железе, или распространяется в перипанкреатическую или перидуоденальную ткань или серозную оболочку ДПК без вовлечения чревного ствола или верхней брыжеечной артерии;

T4 — опухоль поражает чревный ствол, верхнюю брыжеечную артерию и/или общую печеночную артерию независимо от размера

N — регионарные лимфатические узлы:

NX — недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов;

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 — поражение одного-трех регионарных лимфатических узлов;

N2 — поражение четырех и более лимфатических узлов

Поджелудочная железа и периапулярная область окружены богатой сетью лимфатических узлов, требующих оценки для точного стадирования. Регионарными являются перипанкреатические лимфатические узлы, включающие в себя также узлы вдоль печеночной артерии и воротной вены.

M — отдаленные метастазы:

M0-нет признаков отдаленных метастазов;

M1-имеются отдаленные метастазы.

Таблица 20. Группировка рака Фатерова сосочка по стадиям.

Стадия	T	N	M
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b, T2	N0	M0
Стадия IIA	T3a	N0	M0
Стадия IIB	T4b	N0	M0
Стадия IIIA	T1a, T1b, T2, T3a, T3b	N1	M0
Стадия IIIB	T4	Любая N	M0
	Любая T	N2	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

2. Методы, подходы и процедуры диагностики и лечения:

1) Показания для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

- Проведение паллиативной (симптоматической) операции, паллиативных курсов химиотерапии, таргетной, иммунотерапии, лучевой и иных видов лечения;
- Проведение первичной или повторной биопсии/трепанобиопсии опухоли/лимфатического узла;
- Развитие осложнений некорректирующихся проводимой амбулаторной терапией;
- Проведения симптоматической терапии.

2) Условия для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

- Наступление срока проведения паллиативных курсов химиотерапии, таргетной, иммунотерапии, лучевой и иных видов лечения (паллиативного или симптоматического оперативного лечения);

– Наличие жизнеугрожающих состояний;

3. Диагностические критерии (описание достоверных признаков синдрома):

1) Жалобы и анамнез:

• Рекомендуется тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

Комментарий: *ранние симптомы РЖП (боли в правом верхнем квадранте живота, тошнота, рвота, потеря аппетита) не специфичны, напоминают клинику желчекаменной болезни. Отвращение к пище, желтуха (44%), зуд, лихорадка, увеличение размеров печени и желчного пузыря, асцит – поздние симптомы болезни.*

ХЦР может проявляться только умеренными изменениями в биохимических тестах в сыворотке крови или сопровождается неспецифическими симптомами (лихорадка, потеря веса, боли в животе), симптомы обструкции желчных путей являются редкостью. Внутрпеченочный ХЦР может быть обнаружен случайно при УЗИ брюшной полости, в отличие от внепеченочного ХЦР, манифестация которого часто сопровождается желтухой, вызванной обструкцией желчных протоков [12-13].

- боль;
- потеря массы тела;
- снижение аппетита;
- лихорадка.
- желтушность склер и кожных покровов;
- кожный зуд;
- повышение температуры тела при наличии воспалительных процессов;
- общая слабость;
- темная моча;
- светлый кал;
- металлический привкус во рту

Желтуха – обусловлена проращением опухолью желчного протока и застоем желчи в желчевыводящей системе. Изредка возникает при раке тела и хвоста, в таких случаях вызвана сдавлением общего желчного протока метастазами в лимфатические узлы. Первым симптомом заболевания желтуха бывает редко, чаще ей предшествуют болевые ощущения или потеря массы тела. Желтуха носит механический характер. Развивается постепенно. Интенсивность ее неуклонно нарастает. Желтуха сопровождается изменением цвета мочи и кала. Каловые массы

обесцвечиваются. Моча приобретает коричневую окраску, по цвету напоминающую пиво. Иногда изменения мочи и кала возникают до появления желтухи.

Кожный зуд обусловлен раздражением кожных рецепторов желчными кислотами. При желтухе на почве рака поджелудочной железы зуд встречается у большинства заболевших. Обычно он возникает после появления желтухи, чаще при высоком содержании билирубина в крови, но иногда больные отмечают зуд кожных покровов еще в дожелтушном периоде. Кожный зуд значительно ухудшает самочувствие больных, не дает им покоя, вызывает бессонницу и повышенную раздражительность, часто приводит к многочисленным расчесам, следы которых видны на коже.

Потеря массы тела является одним из наиболее важных симптомов. Она обусловлена интоксикацией за счет развивающейся опухоли и нарушением кишечного пищеварения в результате закупорки желчных и панкреатических протоков. Похудание наблюдается у большинства больных, иногда бывает первым симптомом заболевания, предшествуя появлению боли и желтухи.

Снижение аппетита встречается более чем у половины больных. Нередко возникает отвращение к жирной или мясной пище. Похудание и снижение аппетита сочетается с нарастающей слабостью, утомляемостью, иногда — тошнотой и рвотой. Иногда наблюдается чувство тяжести после еды, изжога, часто нарушается функция кишечника, появляется метеоризм, запоры, изредка — поносы. Стул обильный, серо – глинистого цвета с неприятным зловонным запахом, содержит большого количества жира.

2) Физикальное обследование

- общий осмотр - кожные покровы (слизистые, склеры) приобретают желтовато-зеленую окраску (verdiniicterus), а при обтурирующих желчевыводящие пути опухолях — характерный землистый оттенок. В случае длительного существования обтурационной желтухи кожные покровы приобретают бронзовый оттенок. При вентильных (свободно перемещающихся) камнях носит ремитирующий характер;
- при опухоли головки поджелудочной железы или большого дуоденального сосочка выявляется симптом Курвуазье-Террье (в правом подреберье пальпируется увеличенный безболезненный желчный пузырь);
- резко выражен кожный зуд;
- при пальпации болезненность и напряжение мышц в правом подреберье, в эпигастрии. Положительные симптомы Ортнера, Мерфи, Кера, Мюсси-Георгиевского (френикус-симптом).

3) Лабораторные исследования:

- **общий анализ крови:** повышение лейкоцитов крови (при холангите) и СОЭ, полачкоядерный сдвиг влево.
- **общий анализ мочи:** цвет тёмный (цвет пива), отсутствует уробилин, много желчных пигментов;
- **биохимический анализ крови:** повышение уровня билирубина за счёт прямой фракции, повышение ЩФ, ГГТП, холестерина; при длительной желтухе повышение трансаминаз и диспротеинемия;
- **коагулограмма:** повышение уровня МНО, понижение протромбинного индекса и фибриногена;
- определение группы крови и резус принадлежность – согласно приказа МЗРК от 6 ноября 2009 года № 666 «При поступлении в стационар группа крови по системе АВО и резус принадлежность определяется и подтверждается всем потенциальным реципиентам»;
- определение билирубина и фракций - увеличение концентрации прямого и непрямого билирубина (УД - IIb. CP - B) [1];
- определение АСТ - умеренное повышение активности (УД - IIb. CP - B) [1];
- определение АЛТ - умеренное повышение активности (УД - IIb. CP - B) [1];
- определение креатинина – в норме, при развитии почечной недостаточности повышение активности (УД - III. CP - B) [27];
- определение мочевины - в норме, при развитии почечной недостаточности повышение активности;
- определение щелочной фосфатазы - повышение активности;
- определение общего белка (белковой фракции по показаниям) - гипопротеинемия;
- определение гамма-глутамилтрансфераза - повышение активности;
- гистологическое исследование операционного препарата;

4) Инструментальные исследования:

- Всем пациентам с подозрением на опухолевую патологию брюшной полости рекомендуется выполнение УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с целью ранней диагностики [32, 53].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *обладает высокой чувствительностью в выявлении расширения желчных протоков и определения уровня обструкции.*

- При выявлении при УЗИ опухолевой патологии билиарного тракта рекомендуется выполнить компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием и/или магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием с магнитно-резонансной холангиографией [53].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *КТ является более полезным, чем УЗИ, для выявления поражения лимфатических узлов, инвазии органов и отдаленных метастазов; МРТ может быть полезно для дифференциальной диагностики между доброкачественными опухолями и злокачественными [16].*

- Перед началом лечения всем пациентам рекомендуется выполнить КТ органов грудной клетки для определения распространенности опухолевого процесса [53].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Перед началом лечения рекомендуется выполнить прямые методы контрастирования желчных протоков (ретроградную или антеградную холангиографию), ангиографическое исследование – **ангиографию чревного ствола и его ветвей**, трансартериальную возвратную мезентерикопортографию для определения распространенности опухолевого процесс в отношении магистральных сосудов [53].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- При планировании хирургического лечения рекомендовано выполнить позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ-КТ) с целью исключения отдаленных метастазов в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения [17].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

- При планировании хирургического лечения рекомендуется выполнить лапароскопию для исключения отдаленных метастазов по результатам КТ/МРТ [2, 8].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: при планировании радикального хирургического лечения высок риск перитонеального метастазирования [2, 18]. В связи с высокой частотой перитонеального диссеминарования данный метод позволяет отказаться от неоправданной лапаротомии у трети пациентов, которые по результатам МРТ/КТ/ПЭТ-КТ представляются резектабельными.

5) Иные диагностические исследования

Большая часть внутривисочных холангиокарцином – умеренно-высокодифференцированные тубулярные аденокарциномы [1]. В последнее время [2] ХЦР подразделен на 2 типа с учетом локализации опухоли и ее иммуногистохимических особенностей:

а) билиарный тип с выраженной экспрессией S100P, TFF1, AGR2, в 23% случаев выявляется KRAS-мутация;

б) холангиолярный тип с выраженной экспрессией N-cadherin, лишь в 1% случаев выявляется KRAS-мутация.

Внутривисочные ХЦР имеют иммуногистохимический профиль, сходный с другими опухолями панкреато-билиарной зоны и верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. В настоящее время не существует ни одной однозначной окраски для подтверждения ХЦР [3]. Как правило, эти опухоли позитивны по отношению к цитокератинам 7,19 (90%), муцину 1 (73,8%) [4] 2.3, AQP-1.

Возможна фокальная экспрессия цитокератина 20 в клетках опухоли, однако в сочетании с экспрессией цитокератинов 7 и 19 необходимо исключать другие опухоли желудочно-кишечного тракта [1].

К наиболее часто встречающимся вариантам данных опухолей относят высоко-умереннодифференцированные аденокарциномы билиарного типа. Большая часть их иммунопозитивна по отношению к раковому эмбриональному антигену, муцинам 1 и 2, p53, цитокератину 7.

ИГХ-картина аденокарцином интестинального типа отлична, характеризуется экспрессией муцина 2, ракового эмбрионального антигена и цитокератина 20 [5].

- До начала лечения всем кандидатам на противоопухолевую химиотерапию настоятельно рекомендовано патолого-анатомическое исследование биопсийного материала с применением иммуногистохимических методов [19,53].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: биопсия необходима для назначения консервативных методов лечения, не обязательна при планировании хирургического вмешательства [19, 51].

- Рекомендуется молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах

KRAS, BRAF в операционном материале, молекулярно-генетическое исследование ALK, NTRK, патолого-анатомическое исследование белка к рецепторам HER2/neu с применением иммуногистохимических методов, определение микросателлитных повторов ДНК в операционном материале методом ПЦР в целях определения тактики дальнейшего лечения [32, 53, 58].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *активирующие мутации, определяющие чувствительность опухоли к таргетной терапии, могут быть выявлены до 10% случаев.*

Исследования более специфичные для опухолей ампулы Фатерова сосочка обследования

- ЭРХПГ является предпочтительным вариантом эндоскопического исследования, позволяющим одновременно визуализировать **ампулу Фатерова сосочка**, выполнить контрастное рентгенологическое исследование панкреатического и желчного протока, выполнить биопсию образования сосочка, ампулярного сегмента холедоха или панкреатического протока, а также нередко установить стент и выполнить билиарную декомпрессию.
- Эндо-УЗИ имеет сопоставимую чувствительность с ЭРХПГ и превосходит КТ и УЗИ в визуализации небольших ампулярных опухолей, позволяя точно определить распространенность опухоли и глубину инвазии.

4. Цели оказания паллиативной медицинской помощи.

- ✓ Предотвратить и устранить боль, кровотечения, механической и паренхиматозной желтухи, порталной гипертензии, кишечной непроходимости и другие мучительные симптомы, облегчение страданий пациента;
- ✓ Замедлить прогрессирование рака и продлить жизнь больного;
- ✓ Улучшить самочувствие, повысить качество жизни;
- ✓ Обеспечить психологическую, социальную, духовную поддержку, поддержка психосоматического состояния;
- ✓ Справиться с побочными эффектами противоопухолевого лечения;

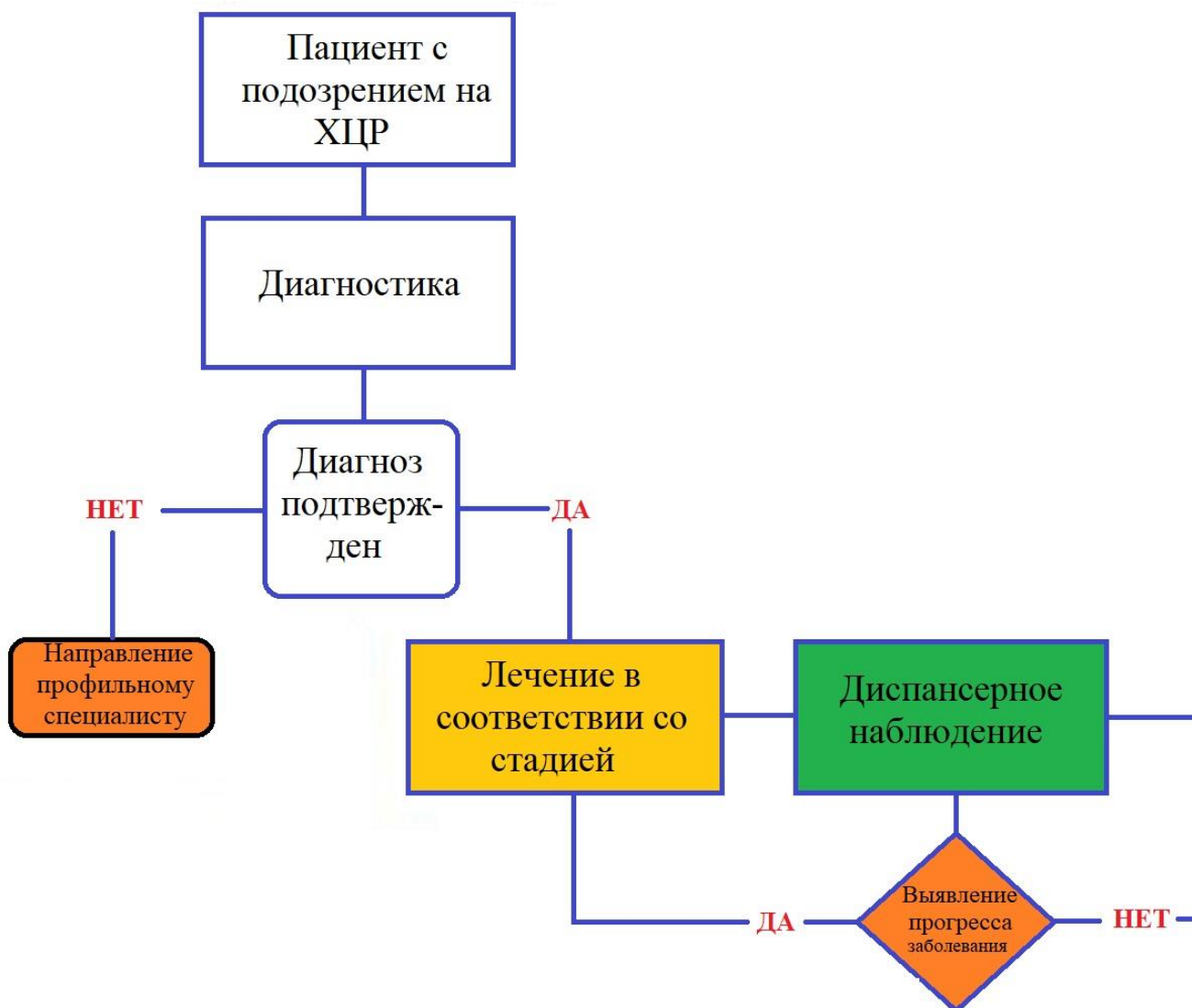
5. Тактика оказания паллиативной медицинской помощи.

- уменьшение опухолевых очагов и метастазов;
- достижение частичной регрессии и стабилизации опухолевого процесса;

- улучшение качества жизни пациента;
- увеличение продолжительности жизни.

1) Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:

Блок-схема диагностики и лечения больного ХЦР





Первый этап: малоинвазивные методы, направленные на ликвидацию холестаза, в сочетании с комплексной консервативной терапией. В случае отсутствия эффекта и нарастания желтухи необходимо выполнять срочные декомпрессионные вмешательства в течение 2–3 суток с момента госпитализации.

Второй этап: по мере разрешения желтухи при более благоприятных обстоятельствах проводят радикальные хирургические операции, если малоинвазивные вмешательства не явились окончательным способом лечения.

Оптимальные схемы (варианты хирургической тактики) лечения механической желтухи при опухолях:

- ЭРХПГ – ЭПСТ – стентирование – лечение опухоли
- ЧЧХГ – ЧЧХС – наложение соустья

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ФАТЕРОВА СОСКА I-IV СТАДИИ



2) Паллиативное немедикаментозное лечение:

- Режим – больного при проведении консервативного лечения – общий. В ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии). В послеоперационном периоде – палатный.

- Диета – Стол №1 после хирургического лечения, затем переход на Стол №0.

Трансфузионная поддержка.

Показания к проведению трансфузионной терапии определяются в первую очередь клиническими проявлениями индивидуально для каждого пациента с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, переносимости химиотерапии и развития осложнений на предыдущих этапах лечения.

Лабораторные показатели для определения показаний имеют вспомогательное значение, в основном для оценки необходимости профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов.

Показания к трансфузиям также зависят от времени, после проведения курса химиотерапии – принимаются во внимание, прогнозируемое снижение показателей в ближайшие несколько дней.

Эритроцитарная масса/взвесь (УДД):

- Уровень гемоглобина не нужно повышать, пока обычные резервы и компенсационные механизмы достаточны для удовлетворения потребностей тканей в кислороде;
- Существует только одно показание для трансфузий эритроцитсодержащих сред при хронических анемиях – симптомная анемия (проявляющаяся тахикардией, одышкой, стенокардией, синкопе, de novo депрессией или элевацией ST);
- Уровень гемоглобина менее 30 г/л является абсолютным показанием для трансфузии эритроцитов;
- При отсутствии декомпенсированных заболеваний сердечно-сосудистой системы и легких показаниями для профилактической трансфузии эритроцитов при хронических анемиях могут быть уровни гемоглобина:

– Возраст (лет)	– Триггерный уровень Hb (г/л)
– <25	– 35-45
– 25-50	– 40-50
– 50-70	– 55
– >70	– 60

Концентрат тромбоцитов (УДД):

- При снижении уровня тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ или появлении геморрагических высыпаний на коже (петехии, синячки) проводится профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов;
- Профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов у пациентов с лихорадкой, пациентам, которым планируется инвазивное вмешательство может проводиться при более высоком уровне – $20 \times 10^9/\text{л}$;
- При наличии геморрагического синдрома петехиально-пятнистого типа (носовые, десневые кровотечения, мено-, метроррагии, кровотечения других локализаций) трансфузия концентрата тромбоцитов проводится с лечебной целью.

Свежезамороженная плазма (УДД):

- Трансфузии СЗП проводятся у пациентов с кровотечением или перед проведением инвазивных вмешательств
- Пациенты с МНО ≥ 2.0 (при нейрохирургических вмешательствах ≥ 1.5) рассматриваются как кандидаты для трансфузии СЗП при планировании инвазивных процедур. При плановых вмешательствах возможно назначение не

менее, чем за 3 дня до вмешательства фитоменадиона не менее 30 мг/сут внутривенно или внутрь.

3) Паллиативное хирургическое лечение

К противопоказаниям для хирургического лечения относят: наличие множественных метастазов в печень, асцит, множественные перитонеальные метастазы, опухолевое поражение гепатодуоденальной связки, окклюзию крупных сосудов, плохое общее состояние пациента.

Наличие мультифокального распространения в печени и метастазов в лимфатических узлах, инвазии воротной вены и общей печеночной артерии, инвазии соседних органов, вовлечения печеночных протоков второго порядка с обеих сторон (Bismuth IV) при опухоли Клацкина, считаются противопоказаниями к операции в связи с плохой выживаемостью, но возможность хирургического подхода к лечению может быть рассмотрена у тщательно отобранных пациентов.

Паллиативные операции при раке билиопанкреатодуоденальной зоны (БПДЗ) направлены на устранение симптомов, улучшение качества жизни пациента и предотвращение осложнений, таких как механическая желтуха, обструкция желудочно-кишечного тракта и болевой синдром (https://www.dissercat.com/content/khirurgicheskoe-lechenie-bolnykh-rakom-organov-biliopankreatoduodenalnoi-oblasti?utm_source=chatgpt.com/read). Основные виды паллиативных вмешательств:

1. Билиодигестивные анастомозы

- Выполняются для восстановления оттока желчи при обструкции желчных протоков:
 - **Холецистоэнтеростомия** – соединение желчного пузыря с тонкой кишкой.
 - **Гепатикоеюностомия** – соединение печёчного протока с тонкой кишкой.
 - **Гепатикодуоденостомия** – соединение печёчного протока с двенадцатиперстной кишкой.

2. Гастроэнтеростомия

- Создание обходного пути между желудком и тонкой кишкой для преодоления обструкции двенадцатиперстной кишки или пилорического отдела желудка.

3. Эндоскопические методы

- Минимально инвазивные вмешательства для устранения обструкции:
 - **Эндоскопическое стентирование** желчных протоков (металлические или пластиковые стенты).
 - **Эндоскопическая папиллосфинктеротомия** – рассечение области большого дуоденального сосочка.
 - Установка стентов в область желудочно-кишечного тракта при обструкции.

4. Перкутанные методы

- Используются, если эндоскопические вмешательства невозможны:
 - **Перкутанная транспечёночная холангиостомия (ПТХ)** – наружное дренирование желчных протоков.
 - **Перкутанная транспечёночная установка стента** – внутреннее дренирование желчи.

5. Симптоматические операции

- Направлены на облегчение состояния пациента:
 - **Гастростомия** – для питания при невозможности естественного приёма пищи.
 - **Еюностомия** – для введения пищи в обход обструкции.
 - **Невролизис чревного сплетения** – для уменьшения болевого синдрома.

6. Циторедуктивные операции

- Частичное удаление опухоли для уменьшения массы опухолевого образования и улучшения состояния пациента.

7. Комбинированные методы

- Сочетание хирургических и эндоскопических подходов для комплексного решения проблем (например, билиодигестивный анастомоз с установкой стента).

Выбор метода зависит от:

- Локализации опухоли (головка поджелудочной железы, большой дуоденальный сосочек, общий желчный проток).
- Состояния пациента (сопутствующие заболевания, степень интоксикации).
- Технических возможностей клиники.

Эти вмешательства помогают уменьшить симптомы, предотвратить осложнения и улучшить качество жизни пациентов с распространённым раком БПДЗ.

4) Медикаментозное лечение

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

Принципы паллиативной химиотерапии рака билиарного тракта.

- При поздних стадиях рака билиарного тракта и неоперабельном внутрипеченочном ХЦР (стадии IIIa–IVa, T3–4N0–1M0) рекомендуется рассмотреть применение локо регионарных методов лечения (радиочастотная абляция (РЧА), трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), ТАХЭ с микросферами, трансартериальная радиоэмболизация с иттрием-90, селективная внутрипеченочная артериальная химиотерапия, стереотаксическая лучевая терапия с использованием 3–5-дневного режима фракционирования дозы до СОД 30–50Гр) с целью увеличения продолжительности жизни пациентов [41–44, 52].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: *при T3–4 РЧА не показана.*

- При локализованном внутрипротоковом и передуктально-инфильтративном поражении желчных протоков (стадии IIIa–IVa, T3–4N0–1M0) рекомендуется рассмотреть применение внутрипротоковой фотодинамической терапии (ФДТ) с целью улучшения качества (паллиативная помощь) и увеличения продолжительности жизни пациентов [45, 46].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: ФДТ включает в себя относительно селективное накопление патологической ткани химического агента (фотосенсибилизатора), с последующей активацией накопленного фотосенсибилизатора при помощи света, что запускает каскад внутриклеточных реакций, называемых фотодинамическим эффектом, приводящих к гибели опухолевых клеток.; улучшает общую выживаемость пациентов с внутрипротоковой неоперабельной холангиокарциномой и раком холедоха [45–46].

- При поздних стадиях внепеченочного рака билиарного тракта (стадии IIIa–IVa,

T3– 4N0–1M0) может быть рекомендована химио-лучевая терапия с целью контроля симптомов, обусловленных локальным распространением опухоли [47].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: одновременно с лучевой терапией может быть рекомендовано применение схем на основе #фторурацила или #капецитабина** (предпочтительнее). Лучевая терапия проводится в режиме стереотаксического облучения за 3–5 фракций до СОД 30–50Гр. Одновременное использование гемцитабина не рекомендуется в связи с ограниченным опытом и высокой токсичностью лечения.

- При диссеминированном раке билиарного тракта (стадия IVb, M1) и удовлетворительном общем состоянии пациента рекомендуется рассмотреть возможность лечения в рамках клинических исследований или системной химиотерапии #гемцитабином** в сочетании с соединениями платины или на основе аналога пиримидина [32, 48–50].

Уровень убедительности рекомендаций – A (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: химиотерапия при наличии дренажей и стентов в билиарном дереве часто (>50% пациентов) осложняется обострением острого холангита, холестазом и холестатическим гепатитом. Рекомендуется активный мониторинг состоятельности дренирования, своевременная замена дренажей, профилактические промывания дренажей растворами антибактериальных препаратов. При подозрении на инфицирование – своевременная терапия.

Таблица 21. Режимы лекарственного лечения рака билиарного тракта

Монохимиотерапия	<ul style="list-style-type: none"> • #Гемцитабин** 1000 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни. Интервал – 4 недели. [32, 50, 53].
Полихимиотерапия	<ul style="list-style-type: none"> • #Гемцитабин** 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни. #Цисплатин** 25 мг/м² в 1-й и 8-й дни, интервал – 3 недели. [50] • Гемцитабин** 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни. #Оксалиплатин** 100 мг/м² в/в во 1-й день, интервал – 3 недели. [32, 53, 61]. • FOLFOX4 (#Оксалиплатин** 85 мг/м² 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат** по 200 мг/м²

	<p><i>в/в 2-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни, #фторурацил** 400 мг/м² в/в струйно в 1-й и 2-й дни, и 22-часовая инфузия #Фторурацил** 600 мг/м² в 1-й и 2-й дни. Интервал – 2 недели. [31, 59].</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>XELOX (#Оксалиплатин** 130 мг/м² в 1-й день, #капецитабин** 1000 мг/м² 2 раза в сутки 1-й–14-й дни). Интервал – 3 недели. [32, 53, 63].</i> • <i>GEMCAP (#Гемцитабин** 1000 мг/м² в 1-й,8-й дни + #капецитабин** 1250 мг/м²/сутки в 2 приема 1-й–14-й дни. Интервал – 3 недели. [31, 60].</i>
<i>Иммунотерапия</i>	<p>Пембролизумаб (только для MSI-H опухолей)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>#Пембролизумаб 200 мг в/в капельно (30-минутная инфузия) 1 раз в 3 недели длительно (до двух лет)[54]</i>

- Рекомендовано проведение химиотерапии второй линии диссеминированного рака билиарного тракта, при удовлетворительном состоянии пациента с использованием режима лечения, учитывающего эффективность 1-й линии, с целью контроля симптомов заболевания и увеличения продолжительности жизни [32, 51, 53].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. Применение препаратов направленного действия - «таргетных агентов» в настоящее время не носит обязательного характера, но может быть рекомендовано в клинической практике при выявлении в опухоли соответствующих молекулярно- генетических нарушений по исчерпанию стандартных терапевтических опций по решению консилиума специалистов.

- При диссеминированном раке билиарного тракта (стадия IVb, M1) и ослабленном общем состоянии пациента (ECOG 2 – см. Приложение Г) с паллиативной целью рекомендуется монокимиотерапия гемцитабином** с учетом возможного профиля токсичности [32, 53]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- При неудовлетворительном общем состоянии пациента (ECOG>2), выраженной сопутствующей патологии рекомендуется проведение симптоматической терапии. [32, 53].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: целью «наилучшей поддерживающей терапии» является профилактика и облегчение симптомов заболевания и поддержание качества жизни пациентов, независимо от стадии заболевания и потребности в других видах терапии.

Лечение распространенного процесса рака фатерова сосочка

Вовлечение чревных и парааортальных узлов при опухолях ДПК, тощей и подвздошной кишки является признаком отдаленного метастазирования М1. Метастазирование опухолей ампулы Фатерова сосочка чаще происходит в печень, по брюшине, реже в легкие, плевру и другие органы.

Первая линия терапии опухолей ампулы Фатерова сосочка

В лечении рака ампулы Фатерова сосочка немаловажно определение подтипа опухоли у конкретного пациента — кишечный или панкреатобилиарный.

Опухоли панкреатобилиарного типа рекомендовано лечить по программе терапии опухолей билиарного тракта (см. соответствующий раздел Практических рекомендаций), при которой в качестве первой линии лечения предлагается ХТ по схеме «гемцитабин + цисплатин» или «гемцитабин + оксалиплатин», а при прогрессировании, во второй линии — FOLFOX. При этом значение иммуноонкологических препаратов, дурвалумаба и пембролизумаба, показавших эффективность при билиарном раке, не установлено, так как соответствующие исследования не включали в себя пациентов с опухолями Фатерова сосочка; применение иммуноонкологических препаратов без дополнительного обоснования не показано.

Пациентам в ослабленном состоянии возможно назначение монокимиотерапии капецитабином или гемцитабином.

Опухоли кишечного типа, несмотря на отсутствие данных рандомизированных исследований, следует лечить по программе терапии рака тонкой кишки (см. раздел 3.2.3.1.), то есть с использованием режимов XELOX/FOLFOX ± бевацизумаб.

Вторая и последующая линии терапии

Стандартных вариантов для второй и последующих линий терапии рака тонкой кишки и ампулы Фатерова сосочка не существует. Возможно проведение химиотерапии FOLFOX или FOLFIRI, если данные варианты лечения не применялись ранее.

Целесообразно выполнение ИГХ и генетических исследований, направленных на выявление таргетируемых альтераций — MSI, BRAF, HER2, BRCA/PALB2. При выявлении MSI возможно назначение пембролизумаба или комбинации «ниволумаба + ипилимумаб», при альтерации генов BRAF — комбинации анти-BRAF и анти-МЕК препаратов, HER2-трастузумаба или комбинации трастузумаба и пертузумаба.

Пациенту может быть предложено также выполнение расширенных генетических исследований для выявления редких таргетируемых альтераций.

Возможные варианты лекарственной терапии рака тонкой кишки и Фатерова сосочка представлены в табл. 22.

Таблица 22. Паллиативная лекарственная терапия Фатерова сосочка.

Первая линия терапии	
Рак Фатерова сосочка кишечного типа	<ul style="list-style-type: none"> • Бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в каждые 21 день или 5 мг/кг в/в каждые 14 дней (в зависимости от применяемого режима ХТ) в сочетании с любым приведенным ниже режимом: • FOLFOX: оксалиплатин 85 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 часов одновременно с оксалиплатином с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² в/в и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в, каждые 14 дней • XELOX: оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м² в сутки внутрь в 1–14-й дни, каждые 21 день • FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м² в/в 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 часов одновременно с иринотеканом с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² в/в и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в, каждые 14 дней • Иринотекан 180 мг/м² в/в 90-минутная инфузия в 1-й день, каждые 14 дней
Рак Фатерова сосочка панкреатобилиарного или смешанного типа	<ul style="list-style-type: none"> • GemCis: гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, цисплатин 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 21 день • GemOx: гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни,

	оксалиплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 21 день
ECOG 2/коморбидность (при всех типах)	<ul style="list-style-type: none"> • Капецитабин по 1000–1250 мг/м² два раза в день внутрь в 1-и–14-й дни, каждые 21 день • de Gramont: кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² в/в и последующей 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в, каждые 14 дней • Гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни, каждые 28 дней
Вторая и последующая линии терапии	
Если не применялось ранее	<ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX: оксалиплатин 85 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 часов одновременно с оксалиплатином с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² в/в и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в, каждые 14 дней
Если не применялось ранее	<ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м² в/в 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 часов одновременно с иринотеканом с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² в/в и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) в/в, каждые 14 дней
При гиперэкспрессии или амплификации HER2	<ul style="list-style-type: none"> • Трастузумаб +пертузумаб: трастузумаб 8 мг/кг в/в (нагрузочная доза) в 1-й день 1-го цикла, затем — 6 мг/кг в/в каждые 3 недели, пертузумаб 840 мг в/в (нагрузочная доза) в 1-й день 1-го цикла, затем — 420 мг в/в, каждые 21 день
При MSI-H/dMMR	<ul style="list-style-type: none"> • Пембролизумаб 200 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 3 нед. или 400 мг в/в капельно каждые 42 дня • Ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно 30 минут каждые 3 недели и ипилимумаб 1 мг/кг в/в капельно 30 минут 1 раз в 3 недели (4 введения, в дальнейшем продолжается монотерапия ниволумабом в дозе 240 мг или 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 2 нед. или 480 мг в/в капельно 1 раз в 4 нед.)

BRAF +MEK-ингибитор (только при мутации BRAF V600E)	<ul style="list-style-type: none"> • Дабрафениб 150 мг внутрь 2 раза в сутки +траметиниб 2 мг внутрь 1 раз в сутки ежедневно длительно • Вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно +кобиметиниб 60 мг в сутки 21 день приема, 7 дней перерыв
---	--

Таблица 23. Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения):

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственных средств	Способ применения	Уровень доказательности
Алкилирующие агенты – комплексные соединения платины	Цисплатин	75 мг/м ² 1-й день, в/в	A
	Карбоплатин	AUC 4-5;	A
Антагонисты пиримидина – фторпиримидины	Капецитабин	2000 мг/м ² , 1-14дни, таблетки, внутрь	A
Антиметаболиты	Гемцитабин	1000 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни, каждые 28 дней	A
Ингибиторы топоизомеразы 1	Иринотекан	140 мг/м ² в 1-й день, в/в	A
Комплексные соединения платины	Оксалиплатин	130 мг/м ² в 1-й день, в/в	A
Противоопухолевые антибиотики – флеомицины	Фторурацил	400 мг/м ² в/в болюсное введение	A
Моноклональные антитела к факторам роста и их рецепторам	Бевацизумаб	7,5 мг/кг в/в каждые 21 день или 5 мг/кг в/в каждые 14 дней	A
Ингибитор костной резорбции из	памидроновая кислота	90мгв/в 4-часовой инфузия 1 раз в 3-4 недели	A

группы бисфосфонатов	золедроновая кислота	в/в капельно в течение 15 минут 4 мг 1 раз в 3-4 недели	В
Ингибитор резорбции костной ткани. Моноклональное антитело	деносумаб	120 мг подкожно	В
Скачать (ссылки)	https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/biliarnyj_rak.pdf		

Таблица 24. Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения):

Фармако-терапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Моноклональные антитела к рецепторам PD-1	пембролизумаб	200 мг в/в в 1 день	А
	ниволумаб	3 мг/кг в/в капельно 30 минут каждые 3 недели и	А
Моноклональные антитела к факторам роста и их рецепторам	трастузумаб	нагрузочная и поддерживающие дозы 1 раз в 3 недели до прогрессирования, в/в	А
Препараты, снижающие токсичность противоопухолевой терапии	кальция фолинат	400 мг/м ² в/в или 200 мг/м ² в/в	В
Антибактериальные средства	Офлоксацин	Внутривенное	С
	Цефоперазон сульбактам	Внутривенное	С
	Метронидазол	Внутривенное Внутрь	А
	Левифлоксацин	Внутривенное Внутрь	-
	Ципрофлоксацин	Внутривенное Внутрь	С
	Сульфаметоксазол /триметоприм	Внутривенное Внутрь	А
	Вориконазол	Внутривенное Внутрь	В

Противогрибковые лекарственные средства	Итраконазол	Внутрь	В
	Флуконазол	Внутривенное Внутрь	С
	Позаконазол	Внутрь	В
Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	Внутривенное Внутрь	А
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Надропарин	Подкожное	С
	Эноксапарин	Подкожное	С
Другие лекарственные средства	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Местное применение	Д
	Омепразол	Внутривенное Внутрь	А
	Фамотидин	Внутривенное	А
	Амброксол	Внутрь	
	Амлодипин	Внутрь	В
	Дротаверин	Внутривенное Внутрь	
	Каптоприл	Внутрь	В
	Лизиноприл	Внутрь	В
	Лактулоза	Внутрь	В
	Спиринолактон	Внутрь	В
	Повидон – йод	Наружное	-
	Тобрамицин	Внутривенное	-
	Торасемид	Внутрь	-
	Фолиевая кислота	Внутрь	-
	Фуросемид	Внутривенное Внутрь	-
	Хлоргексидин	Наружное	-
	Скачать (ссылки)	http://www.pror.ru/treatment/accomp https://www.rosoncoweb.ru/standarts/suptherapy/ https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/biliarnyj_rak.pdf	

7. Дальнейшее ведение:

Взрослым пациентам, при наличии противопоказаний на продолжения паллиативных курсов системной терапии рака желчевыводящей системы и фатерова сосочка, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога и проведение обезболивающей (при необходимости наркотической), симптоматической терапии.

ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить при необходимости или при наличии признаков дисфункции внутренних органов.

Рентген исследование грудной клетки, УЗИ периферических лимфоузлов, ОБП, ПМТ, МСКТ грудной клетки, МСКТ/МРТ ОБП, таза с контрастированием проводится по клиническим показаниям. ПЭТ/КТ проводится в случае если после паллиативной терапии отмечена ремиссия заболевания и в случае подозрения на прогрессию/рецидив заболевания.

Наблюдение:

Режим наблюдения:

- первый год – 1 раз в 3 мес.;
- второй год – 1 раз в 6 мес.;
- в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

Объем обследования:

- физикальное;
- лабораторное – ОАК, БАК, ОАМ, коагулограмма;
- онкомаркеры (АФП, РЭА, СА 19-9) по показаниям;
- МСКТ ОГК и ОБП (УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства).

По показаниям:

- ЭГДФС;
- Холангиография (при наличии дренажа);
- Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастным усилением и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным усилением и холангиографией;
- Сцинтиграфия костей скелета;
- Лапароскопия.
- ПЭТ-КТ/МРТ (1 раз в 6 месяцев по показаниям).

Другие методы исследования (ФКС и т.д.) и консультации специалистов (гинеколог, уролог и др.) по показаниям.

8. Индикаторы эффективности паллиативного лечения:

- Удовлетворительное состояние при условии отсутствия осложнений и заживления послеоперационной раны;
- данные, свидетельствующие об отсутствии признаков прогрессирования процесса, полученные клиническими и/или визуализирующими методами исследования, а также повышение качества жизни больного.
- «ответ опухоли» - регрессия опухоли после проведенного лечения;

Полный эффект – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4х недель.

Частичный эффект – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов.

Стабилизация – (без изменений) уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения.

Прогрессирование – увеличение размеров одной или более опухолей более 25% либо появление новых очагов поражения (УД – А).

- безрецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);
- «качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного.

9. Приложения

Приложение 1

Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG

Оригинальное название: The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):
<https://ecogacrin.org/resources/ecog-performance-status>

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982, 5(6):649-655

Тип: шкала оценки

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т. д.).

Содержание:

Б а л л	О п и с а н и е
0	П а ц и е н т п о л н о с т ь ю а к т и в е н , с п о с о б е н в ы п о л н я т ь в с е , к а к и д о з а б о л е в а н и я (9 0 - 1 0 0 % п о ш к а л е К а р н о в с к о г о)
1	П а ц и е н т н е с п о с о б е н в ы п о л н я т ь т я ж е л у ю , н о м о ж е т в ы п о л н я т ь л е г к у ю и л и с и д я ч у ю р а б о т у (н а п р и м е р , л е г к у ю д о м а ш н ю ю и л и к а н ц е л я р с к у ю р а б о т у , 7 0 - 8 0 % п о ш к а л е К а р н о в с к о г о)
2	П а ц и е н т л е ч и т с я а м б у л а т о р н о , с п о с о б е н к с а м о о б с л у ж и в а н и ю , н о н е м о ж е т в ы п о л н я т ь р а б о т у . Б о л е е 5 0 % в р е м е н и б о д р с т в о в а н и я п р о в о д и т а к т и в н о - в в е р т и к а л ь н о м п о л о ж е н и и (5 0 - 6 0 % п о ш к а л е К а р н о в с к о г о)

3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования (30-40 % по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10-20 % по шкале Карновского)

Шкала Карновского

Оригинальное название (если есть): KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Karnofsky DA, Burchenal JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Evaluation of chemotherapeutic agents. edn. Edited by MacLeod C. New York: Columbia University Press; 1949: 191-205.

Тип: шкала оценки.

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т. д.).

Содержание (шаблон):

Шкала Карновского

100— Состояние нормальное, жалоб нет

90— Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания.

80— Нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания.

70— Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе.

60— Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей.

50— Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании.

40— Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской.

30— Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть непосредственно не угрожает.

20 — Тяжелый пациент. Необходимы госпитализация и активное лечение.

10— Умиравший.

0— Смерть.

Рекомендации при осложнениях хирургического лечения – связаться с оперировавшим врачом-хирургом.

Рекомендации при осложнениях химиотерапии – связаться с врачом-онкологом (химиотерапевтом).

При повышении температуры тела до 38°C и выше:

- связаться с врачом-онкологом.

При стоматите:

- Диета – механическое, термическое щажение.
- Частое полоскание рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей, смазывать полость рта облепиховым (персиковым) маслом.
- Обрабатывать полость рта по назначению врача-онколога.

При диарее:

- Диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку. Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питье.
- Принимать препараты по назначению врача-онколога.

При тошноте:

- Принимать препараты по назначению врача-онколога.

10. Список использованной литературы

1. Sheth S., Bedford A., Chopra S. Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *American Journal of Gastroenterology* 2000;95:1402–1410.
2. Hueman M.T., Vollmer C.M., Pawlik T.M. Evolving treatment strategies for gallbladder cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2009;16:2101–2115.
3. Hundal R., Shaffer E.A. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clinical Epidemiology* 2014;6:99–109.
4. Patel T. Cholangiocarcinoma – controversies and challenges. *Nature Reviews Gastroenterology Hepatology* 2011;8:189–200.
5. Yamamoto S., Kubo S., Hai S., et al. Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Science* 2004;95:592–595.
6. Welzel T.M., Graubard B.I., El-Serag H.B., et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clinical Gastroenterology Hepatology* 2007;5:1221–1228.
7. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. 250 с.
8. Zhu A.X., Hong T.S., Hezel A.F., Kooby D.A. Current management of gallbladder carcinoma. *Oncologist* 2010;15:168–181.
9. Valle J. W., Borbath I., Khan S. A., et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016;27(suppl.5):v28–v37. Doi:10.1093/annonc/mdw324.
10. DeOliveira M.L., Cunningham S.C., Cameron J.L., et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one- year experience with 564 patients at a single institution. *Annals of Surgery* 2007;245:755– 762.
11. Lim J.H. Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings. *American Journal of Roentgenology* 2003;181:819–827.
12. Hawkins W.G., DeMatteo R.P., Jarnagin W.R., et al. Jaundice predicts advanced disease and early mortality in patients with gallbladder cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2004;11:310–315.
13. Jarnagin W.R., Ruo L., Little S.A., et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer* 2003;98:1689–1700.
14. Furlan A., Ferris J.V., Hosseinzadeh K., Borhani A.A. Gallbladder carcinoma

- update: multimodality imaging evaluation, staging, and treatment options. *American Journal of Roentgenology*2008;191:1440–1447.
15. Miller G., Schwartz L.H., D'Angelica M. The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies. *Surgical Oncology Clinics of North America*2007;16:343– 368.
 16. Levy A.D., Murakata L.A., Rohrmann C.A., Jr. Gallbladder carcinoma: radiologic- pathologic correlation. *Radiographics*2001;21:295–314.
 17. Petrowsky H., Wildbrett P., Husarik D.B., et al. Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*2006;45(1):43–50.
 18. Khan Z.S., Livingston E.H., Huerta S. Reassessing the need for prophylactic surgery in patients with porcelain gallbladder: case series and systematic review of the literature. *Archives of Surgery*2011;146:1143–1147.
 19. Eckel F., Brunner T. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Jelc *Annals of Oncology* 2011;22(suppl.6):vi40–vi44. Doi:10.1093/annonc/mdr375.
 20. Zografos G., Farfaras A., Zagouri F., et al. Cholangiocarcinoma: principles and current trends. *Hepatobiliary Pancreatic Diseases International*2011;10(1):10–20.
 21. Nagino M., Kamiya J., Nishio H., et al. Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer: surgical outcome and long- term follow-up. *Annals of Surgery*2006;243:364–372.
 22. Regimbeau J.M., Fuks D., Le Treut Y.-P.,et al. Surgery for Hilar Cholangiocarcinoma: A Multi-institutional Update on Practice and Outcome by the AFC-HC Study Group. *Journal of Gastrointestinal Surgery*2011;15:480–488.
 23. Coburn N.G., Cleary S.P., Tan J.C., Law C.H. Surgery for gallbladder cancer: a population- based analysis. *Journal of the American College of Surgeons*2008;207:371–382.
 24. Downing S.R., Cadogan K.A., Ortega G., et al. Early-stage gallbladder cancer in the surveillance, epidemiology, and end results database: Effect of extended surgical resection. *Archives of Surgery*2011;146:734–738.
 25. Goetze T.O., Paolucci V. Benefits of reoperation of T2 and more advanced incidental gallbladder carcinoma: analysis of the German registry. *Annals of Surgery*2008;247:104– 108.
 26. Murakami Y., Uemura K., Sudo T., et al. Prognostic Factors After Surgical Resection for Intrahepatic, Hilar, and Distal Cholangiocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*2011;18:651–658.

27. Meyer C.G., Penn I., James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation*2000;69:1633–1637.
28. Zografos G., Farfaras A., Zagouri F., et al. Cholangiocarcinoma: principles and current trends. *Hepatobiliary Pancreatic Diseases International*2011;10(1):10–20.
29. Neuhaus P., Jonas S., Settmacher U., et al. Surgical management of proximal bile duct cancer: extended right lobe resection increases resectability and radicality. *Langenbeck's Archives of Surgery*2003;388:194–200.
30. Nagino M., Kamiya J., Arai T., et al. 'Anatomic' right hepatic trisectionectomy (extended right hepatectomy) with caudate lobectomy for hilar cholangiocarcinoma. *Annals of Surgery* 2006;243:28–32.
31. Бредер В.В., Косырев В.Ю., Ледин Е.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению билиарного рака. *RUSSCO* 2017;3(suppl.2):352–366. Doi:10.18027/2224–5057–2017–7–3s2–352–366
32. Benson A.B., Michael I. D'Angelica M.I., Abbott D., et al. Hepatobiliary Cancers. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology* 2018;1:1–140.
33. Ma N., Cheng H., Qin B., et al. Adjuvant therapy in the treatment of gallbladder cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2015;15:615.
34. Ben-Josef E., Guthrie K.A., El-Khoueiry A.B., et al. SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*2015;33(24):2617–2622.
35. Fisher S.B., Patel S.H., Kooby D.A., et al. Lymphovascular and perineural invasion as selection criteria for adjuvant therapy in intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi- institution analysis. *HPB (Oxford)* 2012;14:514–522.
36. Hyder O., Hatzaras I., Sotiropoulos G.C., et al. Recurrence after operative management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery* 2013;153:811–818.
37. Murakami Y., Uemura K., Sudo T., et al. Prognostic Factors After Surgical Resection for Intrahepatic, Hilar, and Distal Cholangiocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology* 2011;18:651–658
38. Kelley S.T., Bloomston M., Serafini F., et al. Cholangiocarcinoma: advocate an aggressive operative approach with adjuvant chemotherapy. *The American Surgeon* 2004;70:743– 749.
39. Cereda S., Belli C., Reni M. Adjuvant treatment in biliary tract cancer: to treat or not to treat? *World Journal of Gastroenterology* 2012;18:2591–2596.
40. Mambrini A., Guglielmi A., Pacetti P., et al. Capecitabine plus hepatic intra-arterial epirubicin and cisplatin in unresectable biliary cancer: a phase II study. *Anticancer*

Research2007;27: 3009–3013.

41. Shitara K., Ikami I., Munakata M., et al. Hepatic arterial infusion of mitomycin C with degradable starch microspheres for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clinical Oncology (R CollRadiol)* 2008;20:241–246.

42. Inaba Y., Arai Y., Yamaura H., et al. Phase I/II study of hepatic arterial infusion chemotherapy with gemcitabine in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (JIVROSG-0301). *American Journal of Clinical Oncology* 2011;34:58–62.

43. Kemeny N.E., Schwartz L., Gonen M., et al. Treating primary liver cancer with hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone: does the addition of systemic bevacizumab improve results? *Oncology*2011;80:153–159.

44. Boehm L.M., Jayakrishnan T.T., Miura J.T., et al. Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Surgical Oncology*2015;111:213–220.

45. Ortner M.E., Caca K., Berr F., et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* 2003;125:1355– 1363.

46. Zoepf T., Jakobs R., Arnold J.C., et al. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *American Journal of Gastroenterology* 2005;100:2426–2430.

47. Ghafoori A.P., Nelson J.W., Willett C.G., et al. Radiotherapy in the Treatment of Patients with Unresectable Extrahepatic Cholangiocarcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*2011;81(3):654–659.

48. Eckel F., Schmid R.M. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *British Journal of Cancer* 2007;96:896–902.

49. Yonemoto N., Furuse J., Okusaka T., et al. A multi-center retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2007;37:843–851.

50. Valle J., Wasan H., Palmer D.H., et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *New England Journal of Medicine*2010;362:1273–1281.

51. Lamarca A., Palmer D.H., Wasan H.S., et al. of the Advanced Biliary Cancer (ABC) Working Group. ABC-06 | A randomised phase III, multi-centre, open-label study of Active Symptom Control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. *J Clin Oncol* 2019;37(suppl.; abstr. 4003)

52. Cong W.M. Surgical pathology of hepatobiliary tumors. Springer 2017:1–372.
53. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v28-v37.
54. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020 Jan 1;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105.
55. Søreide K. et al. Systematic review of management of incidental gallbladder cancer after cholecystectomy // *British Journal of Surgery.* – 2019. – Т. 106. – №. 1. – С. 32-45.
56. Asher A., Ng A., Engle J. Principles of Cancer Rehabilitation // *Cardio-Oncology: Principles, Prevention and Management.* – Elsevier Inc., 2016. – С. 279-296.
57. Завражнов А. А. и др. Значение малоинвазивных методов декомпрессии желчных протоков в лечении больных с механической желтухой // *Журнал им. НВ Склифосовского Неотложная медицинская помощь.* – 2012. – №. 2.
58. Tella S. H. et al. Second-line therapies in advanced biliary tract cancers // *The Lancet Oncology.* – 2020. – Т. 21. – №. 1. – С. e29-e41.
59. Dodagoudar C. et al. FOLFOX-4 as second-line therapy after failure of gemcitabine and platinum combination in advanced gall bladder cancer patients // *Japanese journal of clinical oncology.* – 2016. – Т. 46. – №. 1. – С. 57-62.
60. Knox J. J. et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial // *Journal of Clinical Oncology.* – 2005. – Т. 23. – №. 10. – С. 2332- 2338.
61. Jang J. S. et al. Gemcitabine and oxaliplatin in patients with unresectable biliary cancer including gall bladder cancer: a Korean Cancer Study Group phase II trial // *Cancer chemotherapy and pharmacology.* – 2010. – Т. 65. – №. 4. – С. 641-647.
62. Kim S. T. et al. Capecitabine plus Oxaliplatin as a Second-Line Therapy for Advanced Biliary Tract Cancers: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial // *Journal of Cancer.* – 2019. – Т. 10. – №. 25. – С. 6185-6190.
63. ↑ Профилактика (в медицине) // [Большая советская энциклопедия](#). — М. : Советская энциклопедия, 1969—1978. — ([Большая советская энциклопедия](#) : [в 30 т.] / гл. ред. [А. М. Прохоров](#) ; 1969—1978).
64. ↑ [Перейти обратно:¹ ² Профилактика](#) : [арх. 19 октября 2022] // [Большая российская энциклопедия](#) : [в 35 т.] / гл. ред. [Ю. С. Осипов](#). — М. : Большая российская энциклопедия, 2004—2017.

65. ↑ [Социальная гигиена](#) // [Большая медицинская энциклопедия](#) : в 30 т. / гл. ред. [Б. В. Петровский](#). — 3-е изд. — М. : [Советская энциклопедия](#), 1985. — Т. 24 : Сосудистый шов — Тениоз. — 544 с. : ил.

66. ↑ [Перейти обратно:¹ ²](#) [Алексеев С. Н., Дробот Е. В. Профилактика заболеваний](#) // М.: Академия Естествознания, 2015. — 449 с. [ISBN 978-5-91327-352-9](#). ([Текст в электронном виде](#) [Архивная копия](#) от 26 января 2021 на [Wayback Machine](#) на сайте *monographies.ru*)

67. ↑ [Перейти обратно:¹ ²](#) [Katz. D., Ater. A. "«Preventive medicine, integrative medicine and the health of the population»" \(PDF\)](#). [Архивировано \(PDF\) 27 августа 2010](#). Дата обращения: 20 июля 2020.

68. ↑ [Реабилитация больных и инвалидов](#) : [арх. 25 сентября 2022] // [Большая российская энциклопедия](#) [Электронный ресурс]. — 2017. ([Реабилитация больных и инвалидов](#) // Пустырник — Румчерод. — М. : Большая российская энциклопедия, 2015. — С. 277-278. — ([Большая российская энциклопедия](#) : [в 35 т.] / гл. ред. [Ю. С. Осипов](#) ; 2004—2017, т. 28). — [ISBN 978-5-85270-365-1](#)).

69. ↑ [Статья 40 Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ \(ред. от 03.07.2016\) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» \(с изм. и доп., вступ. в силу с 03.10.2016\)](#)

70. Oren R, Zagury AI, Katzir O, Kollender Y, Meller I: Musculoskeletal Cancer Surgery. In., edn. Edited by Malawer. Dordrecht: Springer; 2013: 583-593.

71. Committee. NMA: Topic: The Diagnosis and Treatment of Lymphedema. Position Statement of the National Lymphedema Network. . In.; 2011: 1-19.

72. Segal R, Zwaal C, Green E, Tomasone JR, Loblaw A, Petrella T, Exercise for People with Cancer Guideline Development G: Exercise for people with cancer: a systematic review. *Curr Oncol* 2017, 24(4):e290-e315.

73. Boyd C, Crawford C, Paat CF, Price A, Xenakis L, Zhang W, Evidence for Massage Therapy Working G: The Impact of Massage Therapy on Function in Pain Populations-A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Part II, Cancer Pain Populations. *Pain Med* 2016, 17(8):1553-1568.

74. Westphal JG, Schulze PC: Exercise training in cancer related cardiomyopathy. *J Thorac Dis* 2018, 10(Suppl 35):S4391-S4399.

75. Ross M, Fischer-Carlidge E: Scalp Cooling: A Literature Review of Efficacy, Safety, and Tolerability for Chemotherapy-Induced Alopecia. *Clin J Oncol Nurs* 2017, 21(2):226-233.

76. Rief H, Omlor G, Akbar M, Welzel T, Bruckner T, Rieken S, Haefner MF, Schlampp I, Gioules A, Habermehl D et al: Feasibility of isometric spinal muscle training in patients with bone metastases under radiation therapy - first results of a randomized pilot trial. *BMC Cancer* 2014, 14:67.

77. Sollner W, Zschocke I, Zingg-Schir M, Stein B, Rumpold G, Fritsch P, Augustin M: Interactive patterns of social support and individual coping strategies in melanoma patients and their correlations with adjustment to illness. *Psychosomatics* 1999, 40(3):239-250.

78. Беляев АМ, Чулкова ВА, Семиглазова ТЮ, Рогачев МВ (eds.): Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов. Руководство. СПб: Любавич; 2017.

79. Lehto US, Ojanen M, Kellokumpu-Lehtinen P: Predictors of quality of life in newly diagnosed melanoma and breast cancer patients. *Ann Oncol* 2005, 16(5):805-816.

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.