

ПОЛЯКОВ АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ

**СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ
ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЕ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Патютко Юрий Иванович

Официальные оппоненты:

Ищенко Роман Викторович – доктор медицинских наук, директор федерального государственного бюджетного учреждения "Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ахаладзе Гурам Германович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории хирургических технологий в онкологии научно-исследовательского отдела хирургии, урологии, гинекологии и инвазивных технологий в онкологии федерального государственного бюджетного учреждения "Российский научный центр рентгенорадиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Трифанов Владимир Сергеевич – доктор медицинских наук, заведующий центром абдоминальной хирургии, ведущий научный сотрудник абдоминального хирургического отделения Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы.

Защита диссертации состоится «5» июня 2025 года в 13 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д.24.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте организации (www.ronc.ru).

Автореферат разослан «.....» 2025 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Холангиокарцинома (ХК) – эпителиальная опухоль желчных протоков, различают внутripечёночную холангиокарциному (ВПХК), перихилярную опухоль (ПО), а также рак общего желчного протока (ОЖП). Для внепечёночных форм ХК и для воротной формы ВПХК характерно осложненное течение в виде механической желтухи [Zhou Y. et al., 2017; Liang L. et al., 2021; van Keulen A. M. et al., 2023]. Пациенты с резектабельной ХК являются кандидатами на хирургическое лечение, но ряд вопросов остается нерешенным.

Существуют полярные мнения об объеме и способе предоперационной подготовки и обследования, особенно при наличии желтухи [Nagino M., 2022]. Предметом дискуссии является целесообразность вмешательства при выявлении ряда негативных факторов прогноза [Liu Y. et al, 2021; Nagino M., 2022]. Также обсуждаются минимально допустимые объемы вмешательства на печени, лимфатическом аппарате, сосудах, протоках в зависимости от локализации и распространенности ХК, а также от наличия осложнений ХК и фоновой патологии со стороны печени [Zhou Y. et al., 2017; van Keulen A. M. et al., 2023; Nagino M., 2022]. Сохраняется высокий риск развития послеоперационных осложнений, особенно при ПО [Nagino M., 2022] и при раке ОЖП [Zhou Y. et al., 2017]. Операционный доступ, необходимость срочного морфологического исследования, технические приемы резекционного и реконструктивного этапов дополняют список обсуждаемых вопросов при выполнении вмешательств по поводу ХК [Zhou Y. et al., 2017; van Keulen A. M. et al., 2023; Nagino M., 2022].

При этом прогноз после резекций по поводу ХК любой локализации неблагоприятный, пятилетняя общая выживаемость (ОВ) редко превышает 25-40% [Yuan C. et al., 2021]. При внепечёночной ХК не более 5% больных после резекции могут надеяться на длительную безрецидивную выживаемость (БРВ), наличие факторов негативного прогноза практически исключает выздоровление [van Keulen A. M. et al., 2021]. При ВПХК почти четверть пациентов прогрессирует в первые 6 месяцев наблюдения, риск такого быстрого прогрессирования возрастает при выявлении негативных факторов [Tsilimigras D. I. et al., 2020]. Неудовлетворительные отдаленные результаты указывают на необходимость поиска вариантов дополнительного лечения при резектабельной ХК, особенно в группах негативного прогноза. Сохраняется неудовлетворенность единственным общепринятым вариантом комбинированного лечения без учета локализации ХК и распространенности [Lamarca A. et al., 2020].

Вышеуказанные нерешенные вопросы и скромные отдаленные результаты хирургического лечения при ХК, а также наличие определенных сомнений в отношении действующих рекомендаций по комбинированному лечению больных с резектабельными формами ХК определяют актуальность настоящей работы.

Степень разработанности темы исследования

Хирургическое вмешательство – стандартный подход при резектабельной ХК. Сохраняется высокий риск послеоперационных осложнений и летальности, отдаленные результаты оставляют желать лучшего [Lamarca A. et al., 2022]. Для внепечёночной ХК характерна механическая желтуха, взгляды о целесообразности и безопасности разных методов билиарной декомпрессии противоречивы [Komaya K, et al., 2017; Хатьков И. Е. и др., 2020; van Eecke E. et al., 2022; Nagino M., 2022].

Часто возникают дискуссии о целесообразности операции при наличии негативных факторов прогноза [Vogel A. Et al., 2023]. Сосудистая и/или висцеральная инвазия, по мнению ряда коллег, является признаком пограничной резектабельности ввиду неудовлетворительных непосредственных и отдаленных результатов [Liu Y. et al., 2021; Nagino M., 2022]. При ВПХК наличие > 1 узла в печени часто рассматривается как противопоказание к резекции [Jansson H. et al., 2023]. С другой стороны, есть работы, показывающие целесообразность операции при наличии вышеперечисленных факторов [Kamarajah S. et al., 2020; Liu Y. et al., 2021; Nitta N. et al., 2021]. Также обсуждаются оптимальные объемы вмешательства на протоках, печени и сосудах в зависимости от распространенности ХК, а также от наличия осложнений [Zhou Y. et al., 2017; van Keulen A. M. et al., 2023; Nagino M., 2022]. Дискутабелен вопрос о необходимости и объеме лимфодиссекции [Perez M. et al., 2022; Nagino M., 2022; Atif M. et al., 2023].

Большой риск развития послеоперационных осложнений указывает на такие нерешенные вопросы, как выбор адекватной подготовки, необходимость и выбор варианта реконструкции при вмешательстве на протоках и сосудах [Mazzaferro V. et al., 2020, Nagino M., 2022; Yoshimi Y. et al., 2024; Alaimo L. et al., 2023]. Операционный доступ, необходимость срочного морфологического исследования, технические приемы дополняют список обсуждаемых вопросов при выполнении вмешательств по поводу ХК [Hamad A. et al., 2022; Jeddou H. et al., 2022; Mizuno T. et al., 2022; Chen Z. et al., 2021].

Прогноз после резекций по поводу ХК неблагоприятный [Valle J. W. et al., 2021]. При ВПХК у половины больных рецидив развивается в течение первых двух лет после резекции [Zhang X. F. et al., 2018], а при высоком риске прогрессирования – в течение полугода [Tsilimigras D. I. et al., 2020]. При экстрапечёночной ХК не более 5% больных могут надеяться на выздоровление, при наличии негативных факторов выздоровление исключается [van Keulen

A. M. et al., 2021]. Положительная роль дополнительного лечения при резектабельной ХК не доказана, за исключением таблетированных форм фторпиримидинов в адьювантом режиме [Munir M.M. et al., 2023; Tran Cao H. S. et al., 2023, Primrose J. N. et al., 2019]. Предоперационная терапия при ХК – удел исследований, результаты работ противоречивы [Tran Cao H. S. et al., 2023, Rizzo A. et al., 2021].

Решению указанных выше спорных вопросов при резектабельной ХК посвящена тема настоящей диссертации, актуальность которой и определяется наличием полярных мнений и противоречивых взглядов в отношении вышеперечисленных дискуссионных или малоизученных проблем при этой нозологии.

Цель исследования:

Улучшение результатов лечения больных резектабельной холангиокарциномой за счет оптимизации предоперационной подготовки, выбора адекватного объема операции, дополнительной противоопухолевой терапии.

Задачи исследования

1. Исследовать методы предоперационной подготовки больных холангиокарциномой (билиарная декомпрессия, морфологическая верификация, эмболизация ветвей воротной вены), оценить их эффективность, переносимость и целесообразность.

2. Изучить переносимость неадьювантной терапии при холангиокарциноме. Оценить ее эффективность, используя методы лучевой диагностики и данные морфологического исследования.

3. Изучить непосредственные результаты хирургического лечения, оценить факторы, влияющие на осложнения.

4. Оценить переносимость и профиль токсичности адьювантной терапии после операций, выполненных по поводу холангиокарциномы.

5. Оценить отдаленные результаты в зависимости от локализации холангиокарциномы и ряда факторов прогноза.

6. Сравнить результаты лечения больных холангиокарциномой при комбинированном и хирургическом подходе, определить показания к адьювантной терапии.

7. На основании полученных данных разработать алгоритм лечения больных резектабельной холангиокарциномой.

Методология и методы исследования

Изучены непосредственные и отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения при ВПХК (n=205), ПО (n=98) и раке ОЖП (n=89) на базе ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России и ФГБУ «РНЦХТ им. Ак. А.М.

Гранова» Минздрава России в период с 1999 по 2023 гг. Были изучены клинико-лабораторные и морфологические критерии, оказавшие влияние на течение периоперационного периода и прогноз больных ХК после хирургического и комбинированного лечения. Статистический анализ проведен с использованием программ SPSS версии 21 и GraphpadPrism 6.

Научная новизна

Впервые на большом клиническом материале в российской популяции проанализированы результаты хирургического и комбинированного лечения больных ХК всех локализаций. Осуществлен всесторонний и комплексный анализ ряда клинических, инструментальных, лабораторных и морфологических характеристик у пациентов с ХК, оценено их влияние на непосредственные и отдаленные результаты.

Обоснована бóльшая эффективность и безопасность антеградного дренирования желчных протоков по сравнению с ретроградным перед операцией при ПО и сопоставимая эффективность и безопасность антеградного и ретроградного доступов при раке ОЖП. При этом не выявлено ухудшения отдаленных результатов при применении чрескожного антеградного дренирования у больных с внепечёночной ХК. Показано, что обоснованное применение экономных резекций печени при ВПХК и изолированных резекций внепечёночных желчных протоков (ВЖП) при ПО не увеличило риск нерадикальных операций, не ухудшило отдаленные результаты, но выгодно отличается от более обширных вмешательств непосредственными результатами. Путем сравнительного анализа было показано, что более обширная лимфодиссекция ни в одной из групп не увеличила риск развития осложнений \geq III степени и летальности. При этом удаление \geq 6 лимфатических узлов (ЛУ) достоверно улучшило БРВ у больных с ПО.

При оценке отдаленных результатов выявлен ряд независимых факторов прогноза, в том числе малоизученных. В частности, более высокий предоперационный нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) увеличил риск рецидива и смерти при ПО. При ВПХК и раке ОЖП кумуляция факторов достоверно ухудшила прогноз. Обосновано применение выявленных факторов и их количества для выбора тактики и подбора дополнительной терапии. Отмечено, что адьювантная терапия при хорошей переносимости улучшила прогноз при ВПХК и ПО. У больных с опухолью ОЖП послеоперационная терапия свою эффективность показала в группе с \geq 2 факторами негативного прогноза. Также было показано, что при ВПХК с наличием \geq 2 негативных факторов применение схем химиотерапии (ХТ) на основе гемцитабина обеспечило тенденцию к повышению ОВ (медиана ОВ=63 против 23 месяцев, $p=0,071$). При других локализациях ХК схема терапии на прогноз не влияла. Также было отмечено, что при ВПХК наличие негативных факторов может служить критерием для отбора пациентов на

предоперационную терапию, которая, что тоже подчеркнута, не увеличила риск развития летальных исходов, печёночной недостаточности и других осложнений после резекции.

Показано, что при ВПХК множественное поражение печени или наличие нерегионарных лимфогенных метастазов не должно расцениваться как абсолютное противопоказание к операции: в этих группах есть длительная ОВ, а прогноз пациентов с 2-3 узлами сопоставим с прогнозом при одном узле ВПХК. Получены данные о целесообразности комбинированных операций при местно-распространенной ХК с вмешательством на воротной вене (ВВ) или нижней полой вене (НПВ). Также не выявлено ухудшения прогноза у больных с ВПХК при резекции ВЖП.

Теоретическая и практическая значимость

На репрезентативном клиническом материале разработаны и внедрены в практику принципы выбора объёма хирургического вмешательства в зависимости от локализации ХК и ее распространенности. Доказана эффективность проведения комбинированных операций с вмешательством на сосудах при внепечёночной ХК. Показана целесообразность комбинированных вмешательств с резекцией ВЖП или сосудов при ВПХК. Разработана и внедрена в практику система оценки прогностических факторов, позволивших персонализировать подходы к лечению больных ХК и разработать принцип выбора дополнительного лечения в зависимости от локализации ХК, наличия и числа факторов. Доказана эффективность неоадьювантного лечения в группе больных с ВПХК при наличии факторов негативного прогноза. Показана целесообразность адьювантной ХТ на основе гемцитабина в группе больных с ВПХК при наличии ≥ 2 факторов. И напротив, было показано, что при раке ОЖП в общей группе пациентов с включением больных благоприятного прогноза адьювантная терапия выживаемость не улучшила.

Личный вклад

Автором определены направление и тема работы, поставлены цели и сформулированы задачи. Это позволило составить план исследования, разработать его методы и приступить к реализации проекта. Автор самостоятельно обработал литературные и собственные, полученные в итоге исследования, данные, провел статистическую обработку полученных результатов, критически сопоставил их с имеющимися в литературе результатами и данными. Полученные итоги автор изложил в диссертации. Клинические наблюдения по большей мере проведены лично автором, осуществлялось участие в обследовании, выработке тактики, проведении хирургического этапа, ведении пациентов с ХК, а также в пред- и послеоперационном лечении и контрольном обследовании. Отмечен определяющий вклад автора в исследование на всех этапах, как в научном, так и в практическом аспектах.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия». Направление исследований п.4. Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний; п.5. Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов; п.10. Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдалённых результатов.

Положения, выносимые на защиту

При резектабельной ХК любой локализации основным методом лечения является хирургический. Наиболее эффективно вмешательство при отсутствии факторов негативного прогноза или наличии не более одного из них. Тем не менее, оправданы комбинированные резекции и обширные вмешательства у больных с наличием нескольких негативных прогностических факторов – в этих группах есть длительная выживаемость. Необходимо стремиться к соблюдению микроскопически радикальной операции, где это возможно с допустимым уровнем риска послеоперационных осложнений. С другой стороны, высокий риск выполнения микроскопически нерадикальной резекции не должен исключать пациентов из кандидатов на хирургическое лечение – в этом случае также не исключена долгосрочная выживаемость.

При наличии механической желтухи у больных с ПО в качестве предоперационной подготовки целесообразно применение чрескожного антеградного доступа, при котором осложнения \geq III степени встречались реже, чем при эндоскопическом ретроградном, а уровень имплантационного метастазирования, а также непосредственные и отдаленные результаты резекции были сопоставимы. При дистальном уровне билиарного блока метод желчной декомпрессии не оказал влияния на результаты.

Адьювантная терапия должна применяться при ХК. Отмечена ее эффективность у больных раком ОЖП при наличии более одного фактора негативного прогноза и у всех больных с ВПХК и ПО. Препарат выбора – капецитабин. У пациентов с ВПХК оправдано назначение адьювантной терапии с использованием гемцитабина при наличии ≥ 2 негативных факторов. У больных с ВПХК при наличии негативных факторов необходимо рассмотреть вариант проведения неоадьювантной терапии.

Внедрение результатов исследования

Полученные в работе научно-практические результаты позволили сформулировать показания к выбору тактики лечения и объёму вмешательства в зависимости от локализации ХК, а также наличия и числа неблагоприятных факторов, что было внедрено в клиническую практику и использовано в деятельности онкологического отделения №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Применение полученных результатов в отделении подтверждается актом внедрения от «15» мая 2024 года. Полученные результаты также внедрены в рутинную практику отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для оптимизации, персонализации и определения тактики лечения у пациентов с резектабельной холангиокарциномой с признаками механической желтухи, что подтверждено актом внедрения от «20» мая 2024 года. Автор разработал и является координатором клинического исследования «Открытое проспективное рандомизированное исследование II фазы по изучению предоперационной системной и регионарной химиотерапии с использованием гемцитабина и препаратов платины при резектабельной внутривенной холангиокарциноме».

Апробация

Апробация диссертации состоялась 28 мая 2024 года на совместной научной конференции подразделений ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России: отделения абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), отделения абдоминальной онкологии №1, отделения абдоминальной онкологии №4 (эндокринной онкологии), отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, рентгенодиагностического отделения отдела лучевой диагностики опухолей, патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей консультативно-диагностического центра, отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения отдела интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии.

Основные положения и результаты работы были доложены на форумах и конгрессах. XVIII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2024» (Москва, 2024). VII Ежегодная научно-практическая конференция «Современные аспекты диагностики и лечения опухолей основных локализаций» (Донецк, 2024). Научно-

образовательная конференция «Спорные вопросы лечения опухолей ЖКТ», НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина (Москва, 2024). VII Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 2024). XXVII Российский онкологический конгресс (Москва, 2023). МОСОП. Рак печени. Время взаимодействовать (Сочи, 2023). II Поволжский онкологический форум «Интеграция лучших практик регионов» (Нижний Новгород, 2023). II конференция с международным участием МОСОП (Москва 2022). Межрегиональная юбилейная междисциплинарная научно-практическая онкологическая конференция «Волжские Огни V» (Нижний Новгород, 2022). Рак печени: грани возможного. Первая междисциплинарная конференция по раку печени с международным участием (Москва 2021). ESMO 21st World Congress on Gastrointestinal Cancer, Centre de Convencions Internacional de Barcelona (CCIB) (Barcelona, 2019). Первый международный конгресс «Редкие опухоли. Фундаментальные и клинические достижения» (Москва, 2019). The 30th World anniversary congress of surgeons, gastroenterologists and oncologists (IASGO) (Москва, 2018).

Публикации

По результатам диссертации опубликовано 10 печатных работ в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Объём и структура работы

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 335 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственного исследования, обсуждения, заключения и выводов, а также практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 128 рисунками и 43 таблицами. Список литературы содержит 374 источника, из них 30 на русском и 344 – на иностранных языках

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа основана на ретроспективном анализе результатов лечения пациентов, получивших хирургическое и комбинированное лечение по поводу ХК в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России и ФГБУ «РНЦРХТ имени академика А.М. Гранова» Минздрава России с 1999 по 2023 г. Работа состоит из трех основных разделов: изучение непосредственных и отдалённых результатов лечения больных при ВПХК, ПО и раке ОЖП. Изучено влияние характеристик пациентов и распространенности опухоли, а также

параметров лечения на риск осложнений, частоту выполнения радикальных резекций, показатели ОВ и БРВ. Изучены дополнительные методы лечения.

Для стадирования применялась TNM классификация (AJCC). Для ВПХК и ПО была использована восьмая редакция [Amin M.V. et al., 2017]. Для рака ОЖП применялась классификация AJCC седьмой редакции [Edge S. et al., 2007]. Глубина патоморфологического воздействия оценивалась на основании шкалы Лавниковой Г. [Лавникова Г., 1979]. Непосредственные результаты оценены у всех пациентов. Оценка осложнений производилась на основании классификации Clavien-Dindo [Clavien P.A. et al., 2009]. Пострезекционная печёночная недостаточность (ПРПН) оценивалась по критериям ISGLS [Rahbari N.N. et al., 2011]. Отдалённые результаты оценены в общей группе, для определения факторов прогноза отобраны пациенты без отдалённых метастазов, с R0-R1 резекцией, пережившие 90-дневный послеоперационный период.

При ограниченном поражении ВЖП (Bismuth I-II) выполняли их изолированную резекцию. При всех локализациях ХК технически нерезектабельными считали случаи инвазии печёночной или верхней брыжеечной артерии, которая требовала резекции и реконструкции, а также вовлечение всех основных печёночных вен при ВПХК. Если была возможна резекция с последующей реконструкцией НПВ, воротной вены/верхней брыжеечной вены (ВВ/ВБВ), а также ВЖП, случай рассматривался как резектабельный. При всех локализациях ХК удаляли ЛУ гепатодуоденальной связки, ретропанкреатодуоденальные ЛУ и по ходу общей печёночной артерии. Дополнительно при раке ОЖП осуществляли лимфодиссекцию в области правой полуокружности верхней брыжеечной артерии, удаляли парапанкреатические ЛУ. Старались соблюсти не менее 10 мм свободный от опухоли край резекции, если это не сопровождалось необоснованными рисками осложнений. В последнее десятилетие рутинно применяли срочное морфологическое исследование, если оно могло изменить ход или объём вмешательства.

Предоперационная и послеоперационная ХТ проводились при общем состоянии ECOG 0-2, при отсутствии признаков нарушения функции печени/некупированной желтухи в виде гипербилирубинемии $>$ двух верхних границ нормы и/или увеличения активности аланиновой трансаминазы или аспартаттрансаминазы более чем в пять раз от верхней границы нормы, а также при адекватной функции костного мозга (количество нейтрофилов в периферической крови $>$ $1500 \times 10^6/\text{л}$, тромбоцитов $>$ $100000 \times 10^6/\text{л}$, гемоглобин $>$ 90 г/л). При наличии признаков почечной недостаточности (клиренс креатинина согласно формуле Коккрафта-Голта $<$ 50 мл/мин и/или креатинин $>$ 115 ммоль/л) вместо цисплатина применялся оксалиплатин. Переносимость ХТ оценивалась на основании Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Freites-Martinez A. Et al., 2021]. Эффект предоперационной терапии был оценен

на основании данных МРТ/РКТ/ПЭТ/КТ, ответ на предоперационную терапию оценивался по критериям RECIST1.1 [Eisenhaue E.A. et al., 2009].

При наличии механической желтухи применяли или чрескожную чреспечёночную холангиостомию (ЧЧХС), или эндобилиарное дренирование (ЭБД). В случае наличия сомнений в адекватном объеме и функции остающейся паренхимы печени выполняли волюмометрию, гепатосцинтиграфию, изучали уровень ретенции индоцианина зеленого на 15 минуте после введения. Минимально допустимым объемом остающейся паренхимы печени при ВПХК считали 25%, при ПО – 30%. При меньшем значении выполняли портовенозную эмболизацию. Последние 10 лет показанием к редукции кровотока по ВВ считаем объем ремнанта менее 40% при ПО и менее 30% при ВПХК.

Статистический анализ проведен с использованием программ SPSS версии 21 и GraphpadPrism 6. Показатели общей и безрецидивной выживаемости рассчитаны по методу Kaplan-Meier, различия сравнены с помощью Log-Rank. Многофакторный анализ выполнен для факторов, оказавших влияние на ОВ и/или БРВ при однофакторном. Анализ факторов выживаемости проводили методом Cox-регрессии. Качественные признаки сравнены построением Таблиц сопряжения и расчетом статистической значимости различий с помощью критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса для Таблиц 2x2. Для сравнения количественных признаков применен критерий Манна-Уитни. Значение рассматривалось статистически значимым при $p < 0,05$, всегда использовали 2-сторонний p .

Результаты хирургического и комбинированного лечения при внутripечёночной холангиокарциноме

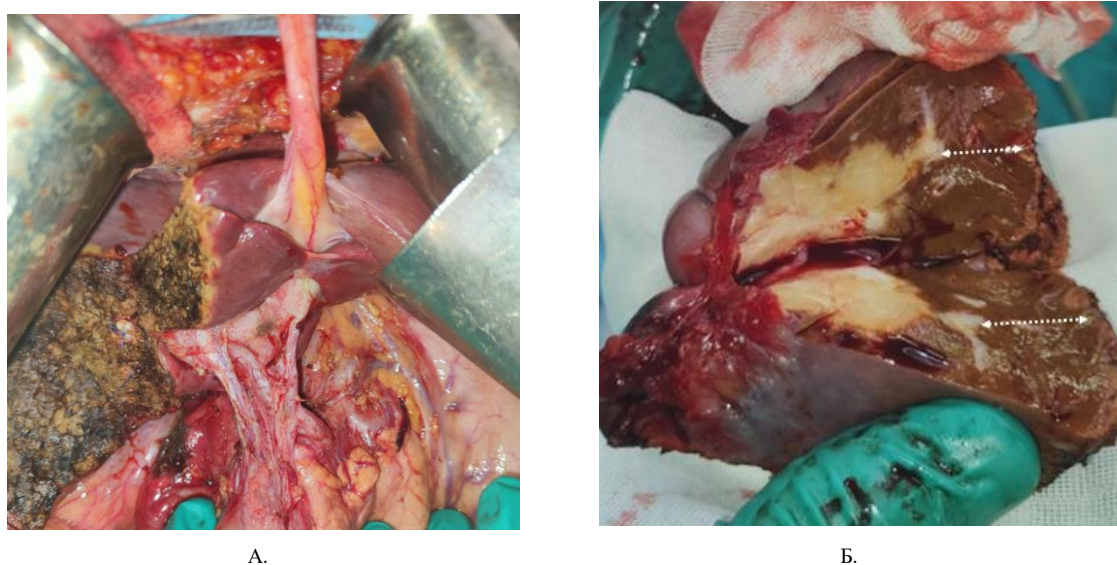
Характеристика пациентов. Выполнено 205 резекций печени по поводу ВПХК. Первичная резекция печени осуществлена 195 пациентам, медиана возраста – 58 лет, женщины преобладали, $n=133$ (68,2%). Сахарный диабет выявлен у 13 (6,7%), склерозирующий холангит – у 3 (1,5%), язвенный колит – у двух (1,0%), вирусный гепатит В/С – у 16 (8,2%), индекс коморбидности 3 и более выявлен у 126 (64,6%). ИМТ 30 кг/м² и более имели 43 (22,1%) пациента. У 124 из 195 пациентов с первичной резекцией (63,6%) отмечены симптомы заболевания. Специфические, но достаточно поздние симптомы были связаны с развитием билиарной гипертензии и механической желтухи, $n=20$ (10,3%), у восьми из них – в сочетании с признаками холангита (4,1%). ЧЧХС проведена в семнадцати случаях (8,7%), трем больным выполнено ЭБД (1,5%).

Попытка морфологической верификации осуществлена 161 пациенту (82,6%), убедительно диагноз «рак» установлен в 155 случаях (79,5%), в четырех – заподозрен.

Предоперационная терапия выполнена 38 пациентам (19,5%), в половине случаев (50,0%, n=19) – в связи с признаками нерезектабельности в качестве индукционной, остальным пациентам (50,0%, n=19) – в качестве неоадьювантной. Перед резекцией выполнено шесть портовонозных эмболизаций, без осложнений. Отмечено увеличение остающейся паренхимы печени с 19% (18-20%) до 27% (25-29%).

Правосторонняя гемигепатэктомия выполнена 56 пациентам (28,7%), расширенная правосторонняя – 29 (14,9%). Левосторонняя гемигепатэктомия осуществлена в 54 случаях (27,7%), расширенная левосторонняя – в 8 (4,1%). Лимфодиссекция осуществлена 171 пациенту (87,7%). Резекция соседних структур выполнена 46 больным (23,6%), диафрагма резецирована 15 пациентам (7,7%), надпочечник (правый) – пяти (2,6%). Резекция ВЖП в дополнение к резекции печени выполнена 13 больным (6,7%).

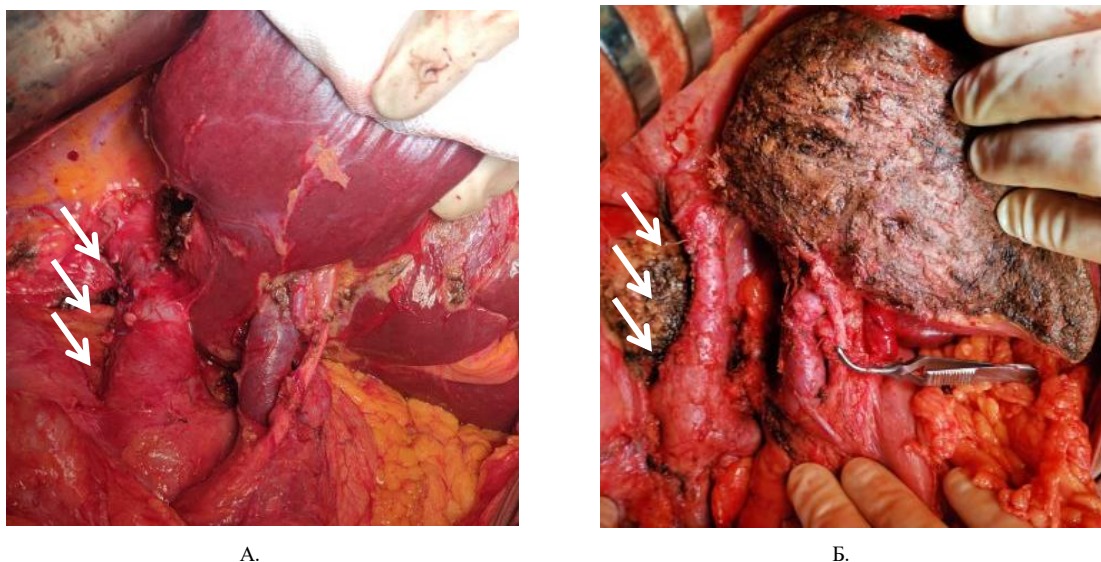
Выполнено 48 экономных резекций (24,6%). Это позволило без ущерба радикализму (частота R0 резекций 81,2% против 82,3% в группе обширных, p=0,83) сохранять больше паренхимы печени. При экономных резекциях предпочтение отдаем сегменториентированным операциям (91,2%, n=44). В половине случаев (n=24) экономные резекции были выполнены при центральных локализациях ВПХК (Рисунок 1).



А. Вид операционного поля после резекции
Б. Макропрепарат - до края резекции – 20 мм (белые стрелки пунктиром)

Рисунок 1 – Сегментэктомия V печени с резекцией SIVB по поводу внутрипечёночной холангиокарциномы

Сосудистые резекции выполнены в 11 случаях (5,6%). Чаще выполнялась резекция НПВ (n=8, Рисунок 2). ВВ резецирована в трех случаях. Маневр Прингла применялся у 95 больных (48,7%), при этом у 47 больных – 20 мин и более (24,1%).



А. Резекция нижней полой вены при выполнении бисегментэктомии SVII-VIII печени (стрелками показана область сосудистого шва)

Б. Резекция нижней полой вены при выполнении расширенной правосторонней гемигепатэктомии (стрелками показана область сосудистого шва)

Рисунок 2 – Боковая резекция нижней полой вены

Размер (медиана) наибольшего узла в печени составил 8 см (2 – 23 см). Поражение печени в виде одного узла выявлено у 121 больного (62,1%), в виде двух-трех узлов - у 25 пациентов (12,8%), еще у 49 больных выявлено более трех узлов (25,1%). Изолированное поражение левой доли печени отмечено у 51 больного (26,2%), правой – у 48 (24,6%) больных. Поражение обеих долей печени выявлено у 96 пациентов (49,2%). Вовлечение первого сегмента печени было отмечено у 21 больного (10,8%).

Дифференцировка опухоли в 24 случаях не указана (12,3%), у 79 диагностирована низкодифференцированная аденокарцинома (40,5%), у 75 (38,5%) – умеренно дифференцированная, у 9 (4,6%) – высоко дифференцированная. У 8 пациентов (4,1%) выявлены редкие формы опухоли: гепатохолангиокарцинома (n=7) и лимфоэпителиальная форма ХК (n=1). Периневральная инвазия (ПНИ) выявлена у 35 пациентов (17,9%), микрососудистая инвазия – у 44 (22,6%), макрососудистая – у 33 (16,9%). Фиброз печени \geq III степени отмечен у 18 (9,2%). Вовлечение окружающих структур отмечено у 75 больных (38,5%). У большей части пациентов не было поражения ЛУ (128 пациентов, 65,6%), не было отдаленных метастазов (171 пациент, 87,7%). У 126 больных (64,6%) установлена III стадия. Медиана удаленных ЛУ в общей группе (n=195) составила 5 (0-18). В группе больных с лимфаденэктомией (n=171) медиана удаленных ЛУ достигла шести (1-18). Поражение ЛУ выявлено у 67 (34,4%) больных.

Радикальная операция выполнена 160 пациентам (82,1%), R1 резекция осуществлена 24 больным (12,3%), R2 резекция - 11 (5,6%). В группе экономных резекций (n=48) доля радикальных операций (81,2%, n=39) не отличалась от доли радикальных резекций в группе обширных резекций (82,3%, n=121/147, p=0,83). Частота R0 резекции в области транссекции печени также не отличалась (87,1% против 87,5%, p=1,0). Резекция ВЖП (69,2 против 83,3%, p=0,256) и НПВ/ВВ (90,9 против 81,5%, p=0,693) не сопровождалась снижением доли радикальных операций.

I-II стадия по AJCC определена у 45 пациентов (23,1%). IIIA стадия установлена в 30 случаях (15,4%), IIIB стадия – в 96 (49,2%). Отдаленные метастазы выявлены у 24 (IV стадия – 8,16%) пациентов, чаще в виде поражения забрюшинных ЛУ (n=13).

Непосредственные результаты хирургического этапа при внутривенной холангиокарциноме. Медиана времени выполнения операции составила 190 мин (90-490 мин), медиана кровопотери – 1000,0 мл (50-16000,0 мл). Гемотрансфузии потребовались 62 больным (31,8%). Осложнения развились в 89 случаях (45,6%), третьей степени и выше – в 35 (17,9%). Чаще встречалось желчеистечение (22,1%, n=43). ПРПН отмечена у 24 больных (12,3%). Летальность составила 3,1% (n=6).

Проведен однофакторный анализ (ОФА) параметров, способных влиять на риск развития осложнений после операции \geq III степени у пациентов с ВПХК: возраст, пол, ИМТ, наличие вирусного гепатита, сахарного диабета, механической желтухи, стадия T, наличие пораженных ЛУ и метастазов, стадия TNM, количество опухолевых очагов в печени, объем операции (обширная или экономная), диаметр наибольшего опухолевого узла в печени, билобарное поражение печени, врастание в сосуды/протоки/окружающие ткани, степень дифференцировки опухоли, наличие периневральной/микрососудистой/ макроскопической васкулярной инвазии, вовлечение SI печени, проведение предоперационной химиотерапии, резекция ВЖП, НПВ, проведение/длительность маневра Прингла, длительность операции, объем интраоперационной кровопотери.

Факторы, при наличии которых отмечено достоверное увеличение (p<0,05) или тенденция в увеличении (p<0,1) частоты осложнений при ОФА, были изучены в многофакторном анализе (МФА), в котором только наличие сахарного диабета (ОР 5,050; 95%ДИ 1,275-20,004, p=0,021) сохранило свое значение (Таблица 1). Резекция ВЖП или обширная резекция при МФА не продемонстрировали риска увеличения осложнений \geq III степени. При проведении Прингл-маневра, а также при большей кровопотере отмечена тенденция к увеличению риска осложнений \geq III степени.

Таблица 1 - Влияние факторов на риск развития клинически значимых осложнений после операции у пациентов с ВПХК – многофакторный регрессионный анализ

Фактор	P	ОР	95%ДИ
Наличие сахарного диабета	0,021	5,050	1,275-20,004
Наличие желтухи	0,146	3,170	0,670-14,997
Билобарное поражение	0,350	1,547	0,620-3,859
Сосудистая инвазия (макро)	0,809	1,136	0,403-3,198
Резекция желчного протока	0,516	1,839	0,292-11,581
Проведение маневра Прингла	0,097	2,201	0,868-5,582
Объем кровопотери	0,090	1,484	0,941-2,340
Обширная резекция печени	0,182	2,717	0,627-11,784

ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал

Среди больных, которым выполнена обширная резекция печени с предварительной портоvenозной эмболизацией (n=6), не было летальных исходов, однако летальность в этой группе статистически не отличалась от летальности при обширной резекции без эмболизации (p=1,0). Более обширная лимфодиссекция (с удалением 6 ЛУ и более, n=87) не увеличила частоту осложнений (43,7% против 47,2%, p=0,665), частота осложнений \geq III степени также была сопоставима (13,7% против 20,7%, p=0,594). Уровень послеоперационной летальности был одинаков (2,3% против 3,7%, p=0,694).

Анализ отдалённых результатов хирургического и комбинированного лечения при внутрпечёночной холангиокарциноме. Факторы прогноза. Пятилетняя ОВ в общей группе больных с ВПХК составила 32,0%, медиана ОВ достигла 31 месяца. При исключении из анализа результатов пациентов (n=6), которые умерли в девяностодневный послеоперационный период, пятилетняя ОВ составила 37,4%, медиана ОВ – 36 месяцев.

Наличие отдаленных нелимфогенных метастазов и/или макроскопически нерадикальные операции (n=19) значимо ухудшили как БРВ (медиана БРВ составила 4 месяца против 14, p < 0,0001), так и ОВ (медиана ОВ составила 17 месяцев против 36, p=0,0028), из дальнейшего анализа данные этих пациентов исключены. Для более корректной оценки факторов прогноза отобраны 170 прослеженных пациентов, переживших 90 дней после резекции, с макроскопически радикальной операцией, без отдалённых нелимфогенных метастазов.

В группе больных 65 лет и старше (n=51) медиана ОВ составила 35 месяцев против 36, p=0,19. Отмечено улучшение БРВ в группе пациентов 65 лет и старше: медиана БРВ составила 21 месяца в более возрастной группе против 13, p=0,045.

Пол не повлиял на выживаемость: медиана ОВ достигла 35 месяцев у женщин (n=52), у мужчин – 38 месяцев, p=0,629. Медиана БРВ составила 14 месяцев в обеих группах (p=0,248).

Фиброз печени 3-4 степени (n=14) достоверно не ухудшил ОВ (медиана ОВ=36 месяца против 64, p=0,787) и БРВ (медиана БРВ=14 месяц против 21, p=0,540).

Отметим тенденцию в улучшении ОВ у пациентов без симптомов заболевания (ЕСОГ 0, n=68), медиана ОВ в этой группе составила 53 месяца против 30, p=0,087. Медиана БРВ также выше при ЕСОГ 0 – 16 месяцев против 13, но разница недостоверна, p=0,129. При этом в группе больных (n=102), у которых были выявлены симптомы заболевания, наличие желтухи (n=13) не отразилось на ОВ, p=0,767, но отметим двукратное снижение медианы БРВ с 14 до 7 месяцев в группе больных с желтухой, впрочем, разницы недостоверна, p=0,136. При индексе Чарлсона 3 и более (n=114) медиана ОВ достигла 30 месяцев против 39 при более низком индексе, p=0,602. Отметим, что при более высоком индексе было отмечено некоторое улучшение БРВ, медиана БРВ составила 18 месяцев против 11, p=0,042. Несмотря на то, что медианы ОВ и БРВ были выше в группе с ИМТ 30 и более (n=34), разница незначима (p=0,319 и p=0,431, соответственно).

При вовлечении SI печени медиана ОВ составила 30 месяцев (n=16) против 36, p=0,302. Медиана БРВ достигла 13 месяцев в группе с инвазией SI против 14, p=0,588. В группе с унилобарным поражением (n=87) вовлечение правой доли (n=44) не отразилось ни на ОВ (p=0,307), ни на БРВ (p=0,693). Наличие ПНИ (n=30) не ухудшило ОВ (медиана ОВ=30 месяцев против 36, p=0,584) и БРВ (медиана БРВ=13 месяцев против 14, p=0,493).

Нет значимой разницы в ОВ в группах с микрососудистой инвазией (n=40, медиана – 30 месяцев), с макрососудистой инвазией (n=29, медиана – 30 месяцев), или при ее отсутствии (n=101, медиана ОВ – 44 месяца), наметилась лишь тенденция при сравнении двух последних групп, p=0,079. Аналогичные результаты получены при сравнении БРВ: отмечена тенденция в ухудшении БРВ при макрососудистой инвазии по сравнению с группой без микро – и макро инвазии (медиана БРВ=10 месяцев против 16, p=0,075). Отмечено снижение медианы ОВ у пациентов (n=26) с наличием лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ) с 37 месяцев до 23, но различия недостоверны, p=0,106. При ЛВИ медиана БРВ снизилась с 14 месяцев до 10, но разница также незначима, p=0,159. Низкая степень дифференцировки при ВПХК (n=68) не ухудшила ОВ: медиана ОВ=39 месяцев против 33 в объединенной группе (n=79) больных с высокой (n=9) и умеренной (n=70) степенью дифференцировки, p=0,334. При оценке БРВ отмечена даже некоторая тенденция в ее улучшении при более низкой дифференцировке, медиана БРВ – 16 месяцев против 11, p=0,086. В группе гепатохолангиокарцином (n=5) медиана ОВ составила 33, медиана БРВ – 11 месяцев. У 17 пациентов выяснить дифференцировку не удалось, медиана ОВ в этой группе составила 36 месяцев, медиана БРВ – 14.

Наличие послеоперационных осложнений \geq III степени (n=25) не ухудшило отдаленные результаты (медиана ОВ=21 месяц против 38, $p=0,266$, и медиана БРВ=14 месяцев против 15, $p=0,420$). При гемотрансфузии (n=52) медиана ОВ была несколько ниже – 23 месяца против 37, но разница незначима, $p=0,232$. На БРВ наличие гемотрансфузии также не отразилось, $p=0,328$. В группе обширных резекций (n=133) медиана ОВ составила 36 месяцев против 31, $p=0,986$. На БРВ объем вмешательства также не оказал влияния, медиана БРВ – 14 месяцев при обширных резекциях против 15, $p=0,539$. Отмечено преимущество R0 резекции против R1 в отношении БРВ (медиана БРВ составила 13 месяцев против 9,5, $p=0,010$), на ОВ фактор не отразился, $p=0,715$.

В группе сосудистых резекций (n=9) отдалённые результаты оказались несколько хуже, медиана ОВ составила 18 месяцев против 38 месяцев, отмечена статистически незначимая ассоциация ($p=0,151$). При резекции ВЖП (n=10) при однофакторном анализе отмечено ухудшение (статистически незначимое) БРВ в этой группе (медиана БРВ составила 10 месяцев против 14 месяцев, $p=0,109$). На ОВ фактор влияния не оказал ($p=0,900$)

Отмечена тенденция в снижении ОВ в группе комбинированных операций с резекцией окружающих структур (n=37, медиана ОВ – 18 месяцев против 45, $p=0,064$). Также в этой группе выявлено ухудшение БРВ (медиана 7 месяцев против 18, $p=0,0029$).

При наличии инвазии окружающих структур (pT4) отмечена тенденция в ухудшении ОВ (медиана ОВ – 28 месяцев против 38, $p=0,099$) и БРВ (медиана БРВ – 13 месяцев против 15, $p=0,055$). Поражение регионарных ЛУ (n=45) отразилось на отдалённых результатах: в группе пациентов без поражения ЛУ (n=116) медиана ОВ достигла 45 месяцев против 30, $p=0,0083$. Поражение ЛУ вне зон регионарного метастазирования (n=9) также значимо повлияло на ОВ ($p=0,039$) в сравнении с группой pN1, но и в этой группе есть пятилетняя ОВ – 12,2%. Объем лимфодиссекции (<6 ЛУ, n=96, или \geq 6 ЛУ, n=74) на отдаленные результаты не повлиял: медиана ОВ=36 против 38 месяцев, $p=0,825$; медиана БРВ=13 месяцев против 14, $p=0,45$.

Поражение печени в виде нескольких узлов (n=87) ухудшило ОВ, медиана ОВ составила 36 месяцев против 48, $p=0,0113$, а также БРВ (медиана БРВ=13 месяцев против 15, $p=0,03$). Тем не менее, среди больных с поражением печени в виде нескольких узлов есть пятилетняя ОВ (25,7%) и пятилетняя БРВ (13,3%). Кроме того, при дополнительном анализе отмечено, что поражение печени в виде 2-3 узлов (n=23) не повлияло ни на ОВ ($p=0,284$), ни на БРВ ($p=0,852$) по сравнению с солитарным поражением (n=103).

При размере узла ВПХК до 8 см медиана ОВ достигла 44 месяцев против 28 (при размере \geq 8 см), отмечена тенденция, $p=0,071$. На БРВ этот параметр не повлиял, $p=0,663$.

Отмечена тенденция в улучшении ОВ при НЛИ менее 2,45 (n=85, медиана ОВ 45 месяцев против 28, p=0,079), но не выявлено разницы в БРВ (медиана БРВ 14 месяцев против 13, p=0,319). Применение значения НЛИ «три» в качестве порогового дополнительной прогностической ценности не принесло: медиана ОВ составила 36 месяцев против 34, p=0,842, медиана БРВ (медиана 15 месяцев против 13, p=0,493).

Не выявлено влияния повышенного уровня (более 37 Ед/мл, n=68) опухолевого маркера СА 19-9 на отдаленные результаты: медиана ОВ составила 35 месяцев против 36, p=0,331; медиана БРВ составила 13 месяцев при повышенном уровне против 14, p=0,149.

При СА 19-9 менее 100 Ед/мл (n=98) также не выявлено улучшения ОВ (медиана 36 месяцев против 30, p=0,325). Однако отмечена тенденция в увеличении БРВ при значении СА 19-9 < 100 Ед/мл (p=0,091). Кривые БРВ существенно расходятся после года наблюдения. При уровне СА 19-9, достигающем 100 Ед/мл и более (n=57), не было пятилетней БРВ.

Выявлено значимое ухудшение ОВ (p<0,0001 в обоих случаях): как при ШВ стадии (n=90, медиана ОВ=30 месяцев), так и при IV стадии (n=9, медиана ОВ=14 месяцев) против показателей ОВ при I-IIIА стадии (n=71, медиана ОВ=55 месяцев). Отмечено ухудшение ОВ при наличии отдалённых лимфогенных метастазов (IV стадия) при сравнении с результатами пациентов с ШВ стадией (p=0,025), но, как упоминалось ранее, и в этой группе есть пятилетняя ОВ (12,2%). Отмечена тенденция в снижении БРВ при ШВ (медиана БРВ 12 месяцев, p=0,090) и снижении БРВ при IV стадии (медиана БРВ 8 месяцев, p=0,034) по сравнению с более ранними, I-IIIА, стадиями (медиана БРВ 14 месяцев). Значимого ухудшения БРВ при IV стадии при сравнении с ШВ не было, p=0,137.

Отметим положительную роль адъювантной терапии (n=95 из 170) в отношении ОВ (p=0,009), а также тенденцию в улучшении БРВ (разница по БРВ незначима, p=0,106).

Факторы, которые влияли на прогноз при ОФА (при p < 0,2), изучены в МФА (Таблицы 2 и 3).

Таблица 2 - Результаты многофакторного анализа параметров, оказавших влияние на безрецидивную выживаемость при внутрипечёночной холангиокарциноме

Параметр	Медиана БРВ, месяцы	Трехлетняя БРВ, %	P	ОР (95% ДИ)
- R1	9	10,0	0,013	1,88 (1,14-3,10)
- R0	14	29,3		1
- без адъювантной ХТ	11	25,0	0,055	1,42 (0,99-2,04)
- с адъювантной ХТ	15	31,7		1
-N1	9	9,2	<0,0001	2,37 (1,63-3,44)
-N0	16	36,0		1

Продолжение таблицы 2

- с резекцией органов	7	13,2	0,017	1,71 (1,10-2,64)
- без резекции органов	18	34,2		1

БРВ – безрецидивная выживаемость, ХТ – химиотерапия, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал

Поражение ЛУ вне зон регионарного метастазирования, повышенный уровень маркера СА 19-9 (100 Ед/мл и более), повышенный уровень НЛИ ($\geq 2,5$), возраст < 65 лет, индекс коморбидности < 3 и наличие симптомов заболевания, которые имели некоторое влияние (при $p < 0,2$) на прогноз при ОФА, при МФА его утратили.

Таблица 3 - Результаты многофакторного анализа параметров, оказавших влияние на общую выживаемость при внутрипечёночной холангиокарциноме

Параметр	Медиана ОВ, месяцы	Пятилетняя ОВ %	P	HR (95% CI)
- Более одного узла	36	25,7	0,050	1,51 (1,00-2,28)
- Один узел	48	42,0		1
- 8 см и более	28	29,0	0,073	1,45 (0,97-2,17)
- Менее 8 см	44	39,8		1
- N1	29	25,3	0,002	1,96 (1,27-3,04)
- N0	45	40,0		1
- без адьювантной ХТ	29	24,5	$< 0,000$	2,12 (1,41-3,20)
- с адьювантной ХТ	51	43,3		1
- есть инвазия	28	30,5	0,023	1,63 (1,07-2,47)
- нет инвазии	38	37,0		1

ОВ – общая выживаемость, ХТ – химиотерапия, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал

Изучены отдаленные результаты в зависимости от числа выявленных факторов неблагоприятного прогноза: размер опухоли ≥ 8 см, поражение ЛУ, множественное поражение печени, инвазия/резекция соседних структур, R1 резекция. Наличие послеоперационной терапии из этого анализа исключено (Рисунок 3).

При наличии ≥ 2 факторов медиана ОВ снизилась с 53 месяцев (0-1 фактор) до 24, $p=0,001$. При сопоставлении отдаленных результатов по подгруппам (не более одного фактора, от двух до трех, четыре и более фактора, Рисунок 3А) также отмечено снижение медианы ОВ с 53 месяцев до 29 при сравнении первых двух подгрупп ($p=0,007$). В подгруппе с ≥ 4 факторами ОВ оказалась ниже, чем в группе с двумя – тремя факторами, отмечена тенденция (медиана ОВ составила 16 месяцев против 29, $p=0,089$).

Отсутствие или наличие не более одного из вышеуказанных факторов положительно сказалось и на БРВ (Рисунок 3Б), медиана БРВ – 18 месяцев против 14, $p=0,0003$ при сравнении с группой, где выявлено 2-3 фактора. При этом дальнейшее увеличение числа факторов (от двух до трех против более трех) также оказало влияние на БРВ – отмечена тенденция (медиана 14 месяцев против 7, $p=0,089$).

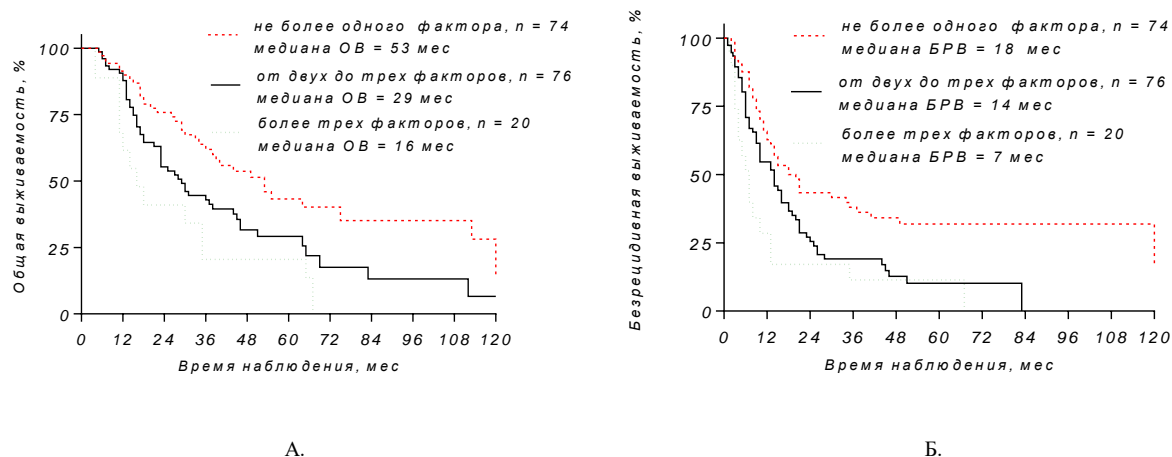


Рисунок 3 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от количества неблагоприятных факторов прогноза

Дополнительная терапия при внутривенной холангиокарциноме. Предоперационная терапия выполнена 38 пациентам (19,5%), в половине случаев ($n=19$) – в связи с признаками нерезектабельности.

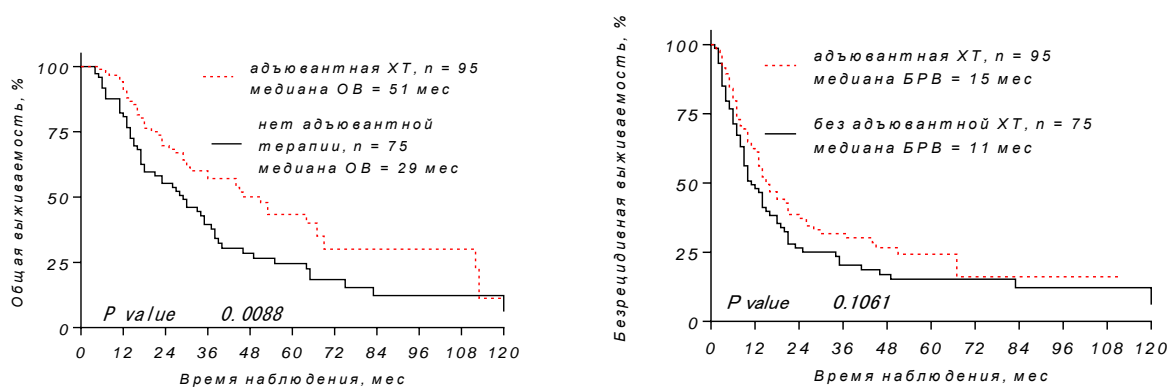
Чаще (74,4%, $n=29$) применялись схемы на основе гемцитабина. Медиана курсов – 4 (2-12). Системная терапия проведена 19, регионарная – пяти больным, еще в пяти случаях системная терапия сочеталась с регионарной. Осложнения отмечены у большинства (65,5%, $n=19$), но осложнения третьей степени – нейтропения во всех случаях – у трех (10,3%). В 9 случаях применялась терапия без гемцитабина, гепатотоксичность III степени развилась у одного. Среди всех 38 пациентов с предоперационной терапией токсичность развилась у большинства (55,2%, $n=21$), но III степени – у четырех (10,5%). Чаще (68,4%, $n=26$) в результате предоперационной терапии отмечена стабилизация, частичный ответ выявлен у 12 (31,6%).

По большей части параметров группы с предоперационной терапией ($n=38$) и без нее ($n=157$) не отличались. В первой чаще встречались пациенты 65 лет и старше, чаще выявлялась инвазия окружающих структур (60,5% против 33,1%, $p=0,003$). ПИВ стадия и выше установлена в 32 случаях из 38 (84,2 против 58,0%, $p=0,003$). Предоперационная терапия не увеличила частоту послеоперационных осложнений \geq III степени (15,7 против 18,5%, $p=0,817$), ПРПН (7,9 против 13,4%, $p=0,581$) и летальность (2,6 против 3,2%, $p=1,0$). Частота R0 резекций (89,5 против 80,3%, $p=0,241$) была сопоставима. Полный патоморфологический ответ отмечен в

одном случае (2,6%), выраженный ответ (III степени) – у шести (15,8%), умеренно выраженный у 10 пациентов (26,3%). У половины больных (55,3%, n=21) ответ был слабовыраженный (n=7) или отсутствовал (n=14).

После резекции ХТ получили 108 пациентов. В 52 случаях назначены схемы на основе гемцитабина (48,1%), медиана 6 курсов (1 – 8), осложнения отмечены у 45 (86,5%). Осложнения III степени выявлены у 9 (17,3%). Капецитабин назначен 50 больным (46,3%) с медианой проведенных курсов 8 (1-8), осложнения отмечены у 28 (56,0%), что значительно меньше, чем в группе с гемцитабином (p=0,002). В группе капецитабина частота токсичности \geq III степени была ниже (тенденция), чем в группе сравнения (4,0 против 17,0%, p=0,053). Пяти больным проведена терапия по иным схемам.

Отмечено улучшение ОВ (Рисунок 4А, p=0,009), а также статистически незначимая ассоциация к улучшению БРВ (Рисунок 4Б, p=0,106) при назначении адъювантной терапии (n=95 из 170).



А.

Б.

Рисунок 4 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от наличия адъювантной химиотерапии (ХТ)

При МФА, как было показано ранее, положительное влияние послеоперационной терапии сохранилось: при ее отсутствии был выше риск смерти (ОР 2,12; 95%ДИ 1,41-3,20, p=0,002), отмечен тренд к росту риска рецидива (ОР 1,42; 95% ДИ 0,99-2,04, p=0,055).

Достоверных различий в характеристике между группами, получивших капецитабин (n=48) или гемцитабин-содержащие режимы (n=43), не было. Наблюдалась тенденция к большему числу пациентов с сахарным диабетом в группе с капецитабином (16,7 против 2,3%, p=0,053), но отмечен тренд к большему числу больных с очагом в печени \geq 8 см в группе гемцитабина (53,5 против 43,8%, p=0,084. Значимого влияния схемы адъювантной терапии на ОВ (p=0,155) или БРВ (p=0,774) среди всех пациентов с ВПХК не выявлено. Однако в группе больных с \geq 2 негативными факторами (n=56, Рисунок 5) отмечена тенденция (медиана 64

месяца против 23, $p=0,071$) в улучшении ОВ в группе гемцитабина ($n=31$). На БРВ такого влияния отмечено не было ($p=0,341$).

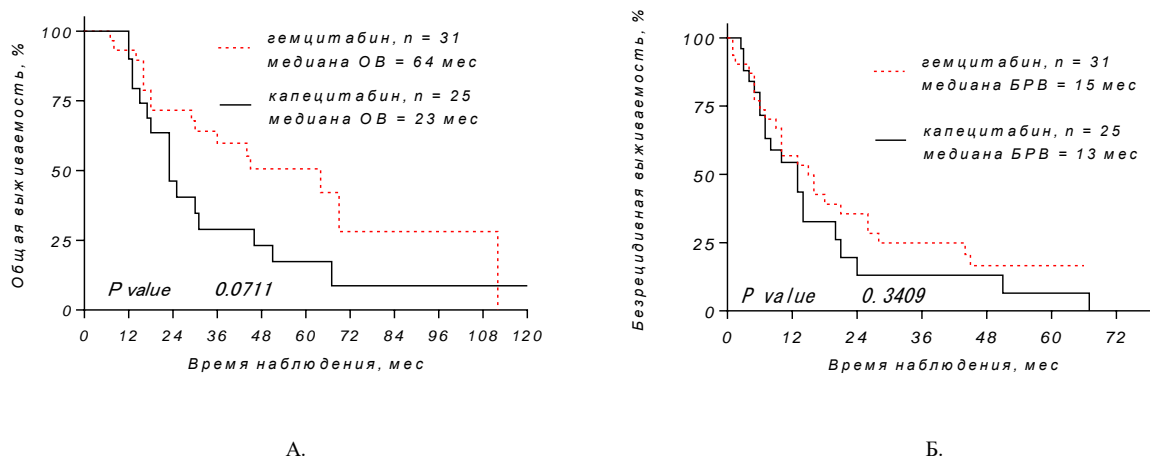
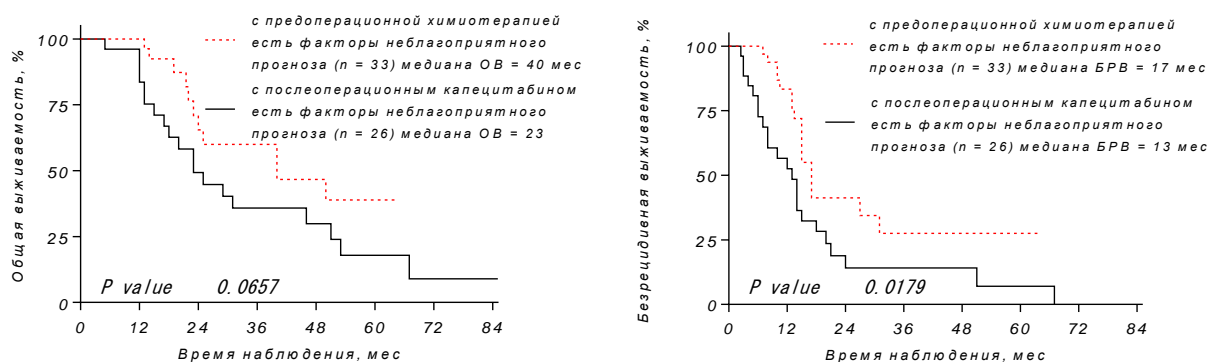


Рисунок 5 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от схемы применяемой терапии в адьювантной режиме – гемцитабин ($n = 31$), или капецитабин ($n = 25$) в группе больных с более чем одним фактором негативного прогноза

В общей группе пациентов ($n=170$) предоперационная терапия значимо не отразилась на прогнозе, медиана ОВ составила 40 месяцев против 36, $p=0,403$, медиана БРВ – 17 месяцев против 14, $p=0,126$. При оценке ОВ среди пациентов ($n=145$) с факторами негативного прогноза отмечена тенденция в улучшении ОВ в группе с предоперационной терапией ($n=33$), медиана ОВ достигла 40 месяцев против 29, $p=0,081$. Медиана БРВ в группе с неблагоприятными факторами была достоверно выше в случае проведения предоперационной терапии и составила 17 месяцев против 12, $p=0,018$.

Положительное влияние предоперационной терапии в группе пациентов с неблагоприятными факторами (Рисунок б) сохранилось при сопоставлении с когортой пациентов, которым проведено лечение по принятому алгоритму: на первом этапе – резекция, а на втором – терапия капецитабином ($n=26$). При наличии предоперационной терапии ($n=33$) отмечен тренд в улучшении ОВ, медиана ОВ достигла 40 месяцев против 26, $p=0,066$, а также улучшение БРВ (медиана БРВ – 17 месяцев против 13, $p=0,018$).



А.

Б.

Рисунок 6 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости наличия предоперационной терапии (n = 33) или стандартной терапии (резекция+капецитабин, n = 26) при внутрипеченочной холангиокарциноме в группе пациентов с наличием неблагоприятных факторов прогноза (n = 59)

Повторные вмешательства на печени при внутрипечёночной холангиокарциноме.

По поводу рецидива ВПХК оперировано 10 больных. Преобладали экономные вмешательства (90%, n=9). Длительность операции составила 125 минут (110-210 минут), кровопотеря – 600 мл (300-1600 мл). Послеоперационной летальности не было. Осложнения отмечены в трех случаях (30,0%). Осложнения \geq III степени развились у двух больных (20,0%), что не отличалось группы первичных резекций (17,9%, p=1,0).

Отметим более частое, но незначимое, поражение печени при повторных резекциях в виде нескольких узлов (60%, n=6, против 37,9%, p=0,193). Инвазия во внепечёночные структуры (0 против 38,5%, p=0,015) и поражение ЛУ (0 против 34,4%, p=0,032), отсутствовали в группе повторных операций. Размер узла при повторной резекции был меньше – 3 см (1,5 – 8 см) против 8 см (2 – 23 см), p < 0,0001. В группе повторных операций R0 резекции выполнены восьми больным (80,0%), что сопоставимо с группой первичных операций (82,1%, p=1,0). Пятилетняя ОВ после повторных резекций достигла 17,2%, медиана ОВ – 53 месяца (против 34,7% и 36 месяцев, соответственно, после первичных, p=0,9116). Медиана БРВ составила 14 месяцев в обеих группах, p=0,421.

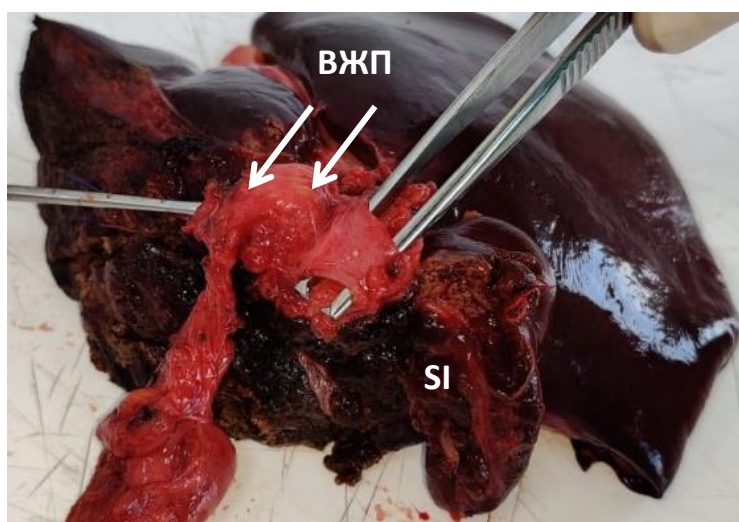
Результаты хирургического и комбинированного лечения больных с перихилярной опухолью

Характеристика пациентов. Включено 98 пациентов с ПО, больных мужского и женского пола было поровну (52,0% и 48,0%). Медиана возраста - 58 лет (от 27 до 76 лет). Вирусный гепатит выявлен у 7 (7,1%). У большинства больных статус ECOG был \geq 2 (74 пациента, 75,5%). Индекс коморбидности \geq 3 отмечен у 33 (33,7%). ИМТ 30 кг/м² и более

имели 14 (14,3%) пациентов. Практически у всех больных заболевание манифестировало осложнениями (98,0%, n=96), как правило, механической желтухой (95,9%, n=94).

Медиана уровня РЭА перед операцией составила 2 нг/мл (от 0-10,84 нг/мл), медиана СА19-9 – 55,5 Ед/мл (0-3221 Ед/мл). Медиана НЛИ до операции составила - 2,15 (0,66-15,59). До резекции в 37 случаях диагноз был верифицирован (37,8%), у семи (7,1%) получен материал, подозрительный в отношении рака. Предоперационная ХТ проведена пяти больным, неоадьювантная фотодинамическая терапия (ФДТ) – трем.

Осуществлено 11 изолированных резекций ВЖП (11,2%). Резекция ВЖП в комбинации с обширной резекцией печени выполнена 87 пациентам (88,8%). Первый сегмент удален/резецирован в 51 случае (52,0%). Циркулярная резекция ВВ потребовалась в 14 случаях (Рисунок 7), в 12 выполнена боковая резекция ВВ.



SI – первый сегмент печени, ВЖП – внепечёночные желчные протоки, в просвете резецированной воротной вены – пинцет

Рисунок 7 – Макропрепарат после левосторонней гемигепатэктомии с удалением первого сегмента печени, с резекцией внепечёночных желчных протоков и воротной вены

Маневр Прингла применялся в 20,4% (n=20), в 4 – более 20 минут (4,1%). На этапе реконструкции билиодигестивный анастомоз (БДА) у 30 пациентов (30,6%) сформирован с ≥ 2 желчными протоками. ХТ или ФДТ после операции проведена 54 пациентам (55,1%).

Результаты морфологического исследования. Интраоперационное морфологическое исследование краев резекции ВЖП выполнено 44 пациентам (44,9%). Негативный край отмечен в 29 случаях (65,9%), что было подтверждено при плановом исследовании в 23 случаях (79,3%). Ререзекция выполнена 12 больным, из них у 8 - R0 резекция. Применение срочного исследования достоверно не увеличило частоту выполнения радикальных операций, 70,5% против 64,8%, p=0,67. Отметим, что при ререзекции не было летальных исходов, она не

увеличила частоту несостоятельности БДА (25,0% против 38,4% в группе без резекции, $p=0,53$) и уровень осложнений \geq III степени (33,3% против 40,7%, $p=0,76$).

R0 резекция выполнена 66 (67,3%) пациентам. Более чем у половины пациентов наблюдалась ПНИ (56 пациентов, 57,1%), ЛВИ – у 11 (11,2%). Дифференцировка опухоли в 9 случаях не указана (9,2%), у 40 диагностирована высокодифференцированная аденокарцинома (40,8%), у 36 (36,7%) – умереннодифференцированная, у 13 (13,3%) – низкодифференцированная. Вростание в окружающие ткани отмечено у 86 больных (87,8%), чаще выявлялась инвазия в печень (45,9%, $n=45$), окружающую клетчатку (23,5%, $n=23$), ВВ или ее долевые ветви (29,6%, $n=29$). Артериальная инвазия (на стороне поражения) отмечена у 9 (9,2%). В четырех случаях инвазия артерии и вены сочетались (4,1%). Инвазия ВВ выявлена у 19 из 26 пациентов с ее резекцией ВВ (73,1%).

Медиана удаленных ЛУ – 8 (0-28). Поражение ЛУ выявлено у 40 (40,1%), из них более трех – у 7 (7,1%). По Bismuth-Corlette I-II стадия установлена у 13 пациентов (13,3%), III – у 54 (55,1%), IV – еще у 31 (31,6%). I-II стадия (AJCC) определена у 38 пациентов (38,78%), III стадия – у 47 (47,96%), IVA стадия – у 5 (5,1%). Отдаленные метастазы выявлены у 8 пациентов (IVB стадия – 8,16%). В четырех случаях обнаружены метастазы в печени, в двух – поражение забрюшинных ЛУ, в двух – брюшины.

Непосредственные результаты предоперационной желчной декомпрессии. Десять пациентов (10,2%) оперированы без дренирования. Желчная декомпрессия осуществлена 88 пациентам (89,8%), чаще (65,9%) применяли ЧЧХС ($n=58$ из 88), в 18 случаях выполнено ЭБД (20,5%). Интраоперационное бужирование опухолевой стриктуры (12,5%, $n=11$) или БДА (1,1%, $n=1$) были выполнены в иных учреждениях. Перед операцией уровень общего билирубина составил 19,5 мкмоль/л (6-273 мкмоль/л). Осложнения III-IV степени (Таблица 4) встречались чаще у больных с ЭБД (50,0%, $p=0,037$) и интраоперационным дренированием (63,6%, $p=0,0003$), чем при ЧЧХС (22,4%).

Таблица 4 – Осложнения желчеотводящих процедур

Показатель	Метод желчной декомпрессии, $n=87^*$			P^1
	Антеградное $n=58$	Ретроградное $n=18$	Бужирование $n=11$	
Осложнения	29 (50%)	11 (61,1%)	9 (81,8%)	0,43
Осложнения Клавьен-Диндо \geq III	13 (22,4%)	9 (50%)	7 (63,6%)	0,037
Необходима ЧЧХС	6 (10,3%)	8 (44,4%)	3 (27,3%)	0,003
¹ – критерий достоверности «р» указан при сравнении ретроградного и антеградного доступа				

* в одном случае (1,0%) был сформирован билиодигестивный анастомоз

Шести пациентам в группе ЧЧХС потребовалась дополнительная ЧЧХС ввиду развившихся осложнений, что ниже, чем при ЭБД (10,3% против 44,4%, $p=0,003$).

Непосредственные результаты резекционного этапа при перихилярной опухоли. Время операции составило 290 мин (150-615 мин), кровопотеря – 1500 мл (100-6000 мл). Гемотрансфузия понадобилась 54 пациентам (55,1%). Осложнения после резекции развились у 81 больного (82,7%), \geq III степени – у 39 (39,8%). Из осложнений преобладали билиарные: у 36 (36,7%) пациентов развилась несостоятельность БДА (\geq III степени – у половины из них, $n=18$), еще у 25 (25,5%) – желчеистечение из края резекции печени (у десяти – третьей степени и выше). ПРПН развилась у 19 пациентов (19,4%), у пяти – класса С (5,1%). Внутривнутрибрюшное кровотечение отмечено у 5 больных (5,1%), у четырех – гематомы (5,1%). 90-дневная летальность составила 12,2% (12 пациентов). Часто ($n=5$) причиной летальных исходов служила несостоятельность БДА с развитием сепсиса и полиорганной недостаточности. Два пациента умерли из-за некупированных гнойных осложнений в области операции без несостоятельности БДА. В пяти случаях развилась ПРПН. Отметим снижение летальности за последние 10 лет до 8,5% (5 из 59) по сравнению с предыдущим интервалом – 17,9% (7 из 39), но разница недостоверна ($p=0,2$).

Изучены факторы, способные влиять на риск развития послеоперационных осложнений \geq III степени: возраст, пол, ИМТ, вирусный гепатит, статус ECOG, наличие желтухи, стадия по Bismuth и TNM, стадия T, наличие пораженных ЛУ и отдаленных метастазов, наличие ПНИ/ЛВИ, инвазия ветвей ВВ, удаление сегмента S1, наличие и длительность маневра Прингла, радикальность операции, число удаленных ЛУ, резекция ВВ, длительность операции, объем кровопотери, гемотрансфузия, проведение предоперационной ХТ/ФДТ. По результатам проведенного нами ОФА был проведен МФА с включением параметров, показавших влияние на риск развития клинически значимых осложнений (Таблица 5). Влияния на риск развития осложнений \geq III степени ни одного из параметров не сохранилось, отметим незначимую ассоциацию в увеличении риска при резекции ВВ и при выполнении гемигепатэктомии.

Таблица 5 – Влияние факторов на риск развития клинически значимых осложнений у больных с перихилярной опухолью – многофакторный регрессионный анализ

Фактор	p	ОР	95% ДИ
Обширная резекция печени	0,206	4,197	0,455-38,753
Стадия T3-4	0,138	3,138	0,693-14,212
Наличие инвазии воротной вены или ее крупной ветви	0,955	1,046	0,218-5,031
Резекция воротной вены	0,202	1,964	0,697-5,537

ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал

Не выявлено отличия в достижении радикализма ни в группе с резекцией печени без сосудистой резекции (63,9%), ни в группе с резекцией ВВ (76,9%), ни в группе с изолированной резекцией ВЖП, $p > 0,05$ (Таблица 6). В группе сосудистых резекций (результат ОФА) была выше частота осложнений \geq III степени, $p = 0,035$, а также частота тромбоза ВВ, $p = 0,0001$.

Изолированная резекция ВЖП (по результатам ОФА) сопровождалась меньшей кровопотерей, чем резекция печени ($p = 0,0001$) или резекция печени в сочетании с резекцией ВВ ($p = 0,002$), выполнялась быстрее ($p = 0,006$ и $p = 0,019$, соответственно), после нее реже возникали осложнения ($p = 0,002$ и $p = 0,0003$), и осложнения \geq III степени ($p = 0,09$ и $p = 0,004$). Послеоперационная 90-дневная летальность достоверно не отличалась ни в одной из групп ($p > 0,5$), несмотря на ее отсутствие после изолированных резекций ВЖП.

Таблица 6 – Непосредственные результаты операции при перихилярной опухоли в зависимости от объема вмешательства

Параметр	Объем операции			p ¹
	Резекция печени без резекции ВВ n=61 (100%)	Резекция печени с резекцией ВВ n=26 (100%)	Изолированная резекция ВЖП n=11 (100%)	
Кровопотеря, мл	1600 (100-6000)	1500 (100-5000)	400 (100-2000)	0,45
Время операции, мин	300 (145-615)	290 (145-490)	210 (145-330)	0,75
Осложнения	52 (85,2%)	25 (96,2%)	4 (36,4%)	0,27
Осложнения \geq III ст	22 (36,1%)	16 (61,5%)	1 (9,1%)	0,035
Тромбоз ВВ	0	7 (26,9%)	0 ²	0,0001
ПРПН (ISGLS)	11 (18,0%)	8 (30,8%)	0	0,27
Гемотрансфузия	35 (57,4%)	17 (65,4%)	2 (18,2%)	0,63
Летальность	7 (11,5%)	5 (19,2%)	0	0,33
R0 резекция	39 (63,9%)	20 (76,9%)	7 (63,6%)	0,317

ВВ – воротная вена; ПРПН – пострезекционная печёночная недостаточность; ВЖП – внепечёночные желчные протоки. ¹ – «р» указано для сравнения параметров в группах резекции печени с сосудистой резекцией и без нее, остальные значения «р» – в тексте. ² – отмечена тенденция ($p = 0,08$) при сравнении с группой с резекцией ВВ

Вмешательство на первом сегменте печени ($n = 51$) не увеличило риск осложнений \geq III степени (43,1% против 59,6%, $p = 0,53$) и летальности (9,8% против 14,9%, $p = 0,76$). Удаление ≥ 6 ЛУ или ≥ 8 ЛУ не ухудшило результаты резекции (Таблица 7).

ЧЧХС ($n = 58$) в качестве первоначального метода билиарного дренирования на риск развития пострезекционных осложнений \geq III степени не повлияла (ОР 1,002; 95%ДИ 0,435-2,310; $p = 0,996$). У ряда пациентов осуществлена конверсия с ЭБД ($n = 8$) или интраоперационного дренирования ($n = 4$) на ЧЧХС. Осуществлена оценка непосредственных

результатов резекционного этапа в зависимости от окончательного метода декомпрессии (Таблица 8). Группа без ЧЧХС и без бужирования включала пациентов с ЭБД (n=10) или без дренирования (n=10).

Таблица 7 – Непосредственные результаты хирургического этапа при перихилярной опухоли в зависимости от объема лимфодиссекции

Параметр	Лимфодиссекция с удалением			p
	≥ 8ЛУ, n (%)	≥ 6 ЛУ, n (%)	< 6 ЛУ, n (%)	
Осложнения	41 (83,7%)	56 (83,6%)	23 (79,3%)	0,762 0,771
Панкреатит	3 (6,1%)	4 (6,0%)	3 (10,3%)	0,665 0,428
Панкреонекроз	0	0	1 (3,4%)	0,372 0,302
Осложнения ≥ III степени	20 (40,8%)	26 (38,8%)	12 (41,4%)	1,0 0,823
Летальность	6 (12,2%)	6 (9,0%)	5 (17,2%)	0,738 0,494
Всего	49	67	29	96*

* У двух больных число удаленных ЛУ достоверно не известно – результаты этих пациентов исключены из анализа

p – верхнее значение достоверности указано при сравнении первой и третьей группы, нижнее значение – при сравнении второй и третьей группы.

Таблица 8 – Непосредственные результаты резекции печени в зависимости от метода желчной декомпрессии.

Параметр	ЧЧХС* n (%)	Без ЧЧХС и без бужирования** n (%)	Бужирование n (%)	p ¹
Осложнения	58 (82,9%)	17 (85,0%)	6 (75,0%)	1,0
Осложнения ≥ IIIст	27 (38,6%)	9 (45,0%)	3 (37,5%)	0,615
Несостоятельность билиодигестивного анастомоза	26 (37,1%)	7 (35,0%)	3 (37,5%)	1,0
Печёночная недостаточность	11 (15,7%)	5 (25,0%)	2 (25,0%)	0,337
Летальность	7 (10,0%)	3 (15,0%)	2 (25,5%)	0,686
Обширная резекция печени	62 (88,6%)	19 (95,0%)	6 (75,0%)	0,677
Портовонозная резекция	17 (24,3%)	6 (30,0%)	3 (37,5%)	0,577
Всего	70*	20**	8	98

* - ЧЧХС – группа с чрескожной чреспечёночной холангиостомой, из них 8 – после неудачи эндоскопического и 4 – после неудачи интраоперационного дренирования

** - из них 10 – без дренирования,

p¹ – значение достоверности «р» указано при сравнении первых двух групп

Разницы в осложнениях не было. ЧЧХС не увеличила ни риска несостоятельности БДА, ни риска ПРПН, ни летального исхода по сравнению с группой больных без ЧЧХС и без бужирования. Важно отметить, что при ЭБД и отсутствии ЧЧХС (n=10) летальность после резекции достигла 30% (n=3) против 10,0% в группе ЧЧХС (10 из 70), p=0,106.

Анализ отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения при перихилярной опухоли. Факторы прогноза. Пятилетняя ОВ в группе прослеженных больных (n=96) составила 22,4%, медиана ОВ – 24 месяца. При исключении из анализа результатов умерших (n=12) от послеоперационных осложнений пациентов пятилетняя ОВ составила 24,9%, медиана ОВ – 28 месяцев. Результаты лечения пациентов с R2 резекцией и/или с наличием отдаленных метастазов (n=12) предсказуемо оказались хуже, чем при R0-R1 резекции и отсутствии отдаленных проявлений заболевания (n=72), медиана ОВ составила 16,5 месяцев против 31, p=0,006. Медиана БРВ также оказалась ниже в группе R2 резекций и/или при наличии отдаленных проявлений заболевания (M1) – 12,5 месяцев против 21, p=0,021. Группа прослеженных пациентов, которые пережили 90 дней после операции, без отдаленных проявлений заболевания, которым выполнена R0-R1 резекция, послужили материалом для анализа отдаленных результатов и определения факторов прогноза (n=72).

Медиана ОВ составила 31 месяц у мужчин (n=41) и 26 – среди женщин (n=31), p=0,634, медиана БРВ достигла 24 и 16 месяцев, соответственно, p=0,538. Также не было ухудшения результатов в группе пациентов 65 лет и старше (n=18), медиана ОВ составила 37 месяцев против 31, p=0,547, медиана БРВ – 22 месяца против 20, p=0,940.

ИМТ ≥ 30 (n=10) не отразился ни на ОВ (медиана ОВ=27,5 месяцев против 35, p=0,869), ни на БРВ (медиана БРВ=20,5 месяцев против 21, p=0,955). Отметим небольшое количество пациентов с ECOG < 2 (n=9). Медиана ОВ не достигнута при ECOG 0-1 против 31 месяца в группе с ECOG > 1, p=0,923. Медиана БРВ также не достигнута в группе пациентов с ECOG 0-1 (n=63) против 21 месяца, p=0,393. Индекс Чарлсона < 3 (n=45) или ≥ 3 (n=27) не повлиял ни на ОВ (медиана ОВ составила 31 месяц в обеих группах, p=0,779), ни на БРВ (медиана 21 месяц против 16, соответственно, p=0,602).

ПНИ (n=45) или ЛВИ (n=9) не ухудшили результаты. Медиана ОВ составила 31 месяц как при наличии ПНИ, так и при отсутствии, p=0,745. Медиана БРВ достигла 21 месяца при наличии ПНИ против 22, p=0,52. При наличии ЛВИ медиана ОВ составила 43 месяца против 30, p=0,204. Медиана БРВ при ЛВИ – 31 месяц против 21, p=0,323.

ОВ при положительных ЛУ (n=28) не отличалась от ОВ при их отсутствии (n=44), медиана ОВ достигла 31 месяца в обеих группах, p=0,831. Медиана БРВ составила 22 месяца при N0 против 16 при наличии регионарных метастазов, p=0,964.

Медиана ОВ составила 36 месяцев при R0 резекции (n=52) против 30 при R1 (n=22), p=0,134. Медиана БРВ составила 24 месяца при R0 резекции против 14, p=0,229.

Стадия по Bismuth–Corlette (сравниваемые группы I-II стадии, III стадия и IV стадия) не оказала влияния на ОВ (p > 0,5 для каждой пары из групп сравнения) и на БРВ (p > 0,5 для каждой пары из групп сравнения). Отметим - при Bismuth IV (n=21) медиана ОВ достигла 37 месяцев (p=0,729 при сравнении с I-II стадиями и p=0,411 – при сравнении с III стадией). Также не отмечено влияния стадии по TNM классификации (AJCC) на отдаленные результаты. Медиана ОВ составила 31 месяц как в группе с I-II стадией (n=29), так и с III-IVA стадией (n=43), p=0,97, медиана БРВ достигла 22 месяцев в первой группе (I-II стадия по AJCC) против 16 месяцев, p=0,83.

Резекция ВЖП (n=9) в самостоятельном варианте не ухудшила результаты. Медиана ОВ достигла 31 месяца в обеих группах, p=0,626. Медиана БРВ ниже в группе резекций ВЖП (20 месяцев против 25), но разница не значима, p=0,958. Резекция ВВ (n=18) не повлияла на ОВ – медиана ОВ составила 31 месяц против 36 (n=54), p=0,416. БРВ между группами с сосудистыми резекциями (медиана БРВ=20 месяцев) и без резекции ВВ (медиана БРВ=21 месяц) также не отличалась, p=0,92. Удаление (или резекция) SI (n=39) не отразилось на ОВ (медиана ОВ достигла 30 месяцев против 33, p=0,67), но значительно улучшило БРВ, медиана БРВ составила 24 месяца против 16, p=0,035.

В шести случаях дифференцировка неизвестна. При высокодифференцированной опухоли (n=33) медиана ОВ достигла 26 месяцев, при умеренно- и низкодифференцированной (n=24 и n=9) – 36 и 39 месяцев, разница между группами незначима, p=0,736. БРВ также не зависела от дифференцировки, p=0,838. При сосудистой инвазии (n=25) медиана ОВ составила 25 месяцев против 35 (n=47), p=0,314. Медиана БРВ составила 12 месяцев при наличии инвазии против 22, p=0,25. Наличие артериальной инвазии (n=9) также не отразилось на выживаемости, p=0,745 для ОВ и p=0,37 для БРВ.

Объем кровопотери ≥ 1300 мл (n=40) значимо не отразился на отдаленных результатах, p=0,194 для ОВ и p=0,4 для БРВ. С другой стороны, при гемотрансфузии (n=39) отмечена тенденция в снижении ОВ (медиана ОВ 30 месяцев против 39, p=0,060), значимое ухудшение БРВ, медиана БРВ составила 15 месяцев против 25, p=0,045. Послеоперационные осложнения Clavien-Dindo III-IV степени (n=25) негативно сказались на ОВ, медиана ОВ составила 36 месяцев при осложнениях менее III степени (n=47) против 19 месяцев, p=0,052. Медиана БРВ составила 22 месяца против 15, p=0,12.

Выявлено двукратное увеличение медианы БРВ в случае лимфодиссекции с удалением ≥ 6 ЛУ, n=51. Медиана БРВ достигла 22 месяцев против 11 в группе с меньшим числом ЛУ

($n=21$), $p=0,037$. Медиана ОВ также выше при удалении ≥ 6 ЛУ (36 месяцев против 25, $p=0,149$). При изучении влияния объема лимфодиссекции на прогноз, используя в качестве пограничного значения число удаленных ЛУ не менее 8 (медиана в нашем исследовании), также отметим положительное влияние более обширной лимфодиссекции ($n=40$) и на ОВ (медиана ОВ=37 месяцев против 25 месяцев, $p=0,044$), и на БРВ (медиана БРВ=24 месяца против 11 месяцев, $p=0,021$).

Не выявлено влияния уровня маркера СА 19-9 на отдаленные результаты при использовании нормального значения (≤ 37 Ед/мл) в качестве пограничного. Использование в качестве пограничного значения уровня маркера 100 Ед/мл и выше ($n=21$) дополнительной прогностической ценности не принесло. Двукратное преимущество и в медиане ОВ (37 месяцев против 19, $p=0,147$), и в медиане БРВ (24 месяца против 11, $p=0,130$) при уровне СА 19-9 менее 100 Ед/мл ($n=39$) оказалось недостоверным. Более высокий НЛИ негативно сказался и на ОВ, и на БРВ. При использовании в качестве пограничного значения 2,15 (медиана в нашем исследовании, $n=36$ в обеих группах) была отмечена более высокая ОВ при более низком значении НЛИ, медиана – 39 месяцев против 24, $p=0,024$. Также была выше медиана БРВ (25 месяцев против 15, $p=0,032$). Отметим значимость НЛИ при использовании в качестве пограничного значения «три» - часто встречаемого в литературе. При НЛИ менее трех ($n=55$) медиана ОВ составила 37 месяцев против 15 ($n=17$), $p=0,006$, медиана БРВ достигла 24 месяцев против 10, $p=0,008$.

Применение адьювантной терапии ($n=42$) вне зависимости от метода и схемы дополнительного лечения (ХТ или ФДТ) улучшило и ОВ (медиана ОВ=43 месяца против 25, $p=0,035$), и БРВ (медиана БРВ=25 месяцев против 11, $p=0,028$).

ЧЧХС ($n=47$), выполненная изначально ($n=41$) или для коррекции осложнений ЭБД ($n=6$), достоверно не ухудшила ОВ, медиана ОВ составила 31 месяц против 58, $p=0,401$. Пациенты с интраоперационным дренированием ($n=9$) в анализ не включались. Также ЧЧХС не отразилась и на БРВ, $p=0,636$. Отметим, что группа без ЧЧХС ($n=16$) включает и пациентов с ЭБД ($n=6$), и больных без декомпрессии ($n=10$).

Среди больных, отобранных для изучения отдаленных результатов ($n=72$), прослежена локализация первого рецидива в зависимости от способа дренирования. В группе с ЧЧХС ($n=47$) первый рецидив заболевания в виде метастазов по брюшине, яичниках, в области установки дренажей развился в 8,5% случаев ($n=4$), что не превышало (6,3%, $n=1$, $p=1,0$) частоту подобных событий в группе с ЭБД/без дренирования ($n=16$).

Факторы прогноза, для которых при ОФА значение «р» было $< 0,2$, изучены в МФА. Вмешательство на первом сегменте, удаление ≥ 6 ЛУ, наличие адьювантной терапии улучшили

БРВ, а высокий НЛИ (2,15 и более) и необходимость гемотрансфузии ухудшили и ОВ, и БРВ (Таблица 9 и Таблица 10).

Таблица 9 – Результаты многофакторного анализа параметров, оказавших влияние на безрецидивную выживаемость при перихилярной опухоли

Параметр		Медиана БРВ, месяцы	Трехлетняя БРВ, %	р	ОР (95% ДИ)
- сегментэктомия S1 печени		24	40,4	0,042	0,51 (0,27-0,98)
-без сегментэктомии S1 печени		16	16,8		
Количество удаленных ЛУ:	≥6 ЛУ	22	34,0	0,007	0,36 (0,17-0,76)
	< 6 ЛУ	11	16,7		
Наличие адъювантной терапии	- есть	25	41,2	0,024	0,49 (0,30-0,91)
	- нет	11	11,8		
-гемотрансфузия		15	37,8	0,002	3,13 (1,51-6,47)
-без гемотрансфузии		25	56,6		
- НЛИ 2,15 и более		15	26,3	0,030	2,00 (1,07-3,73)
- НЛИ менее 2,15		25	28,0		

БРВ – безрецидивная выживаемость, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, ЛУ – лимфатический узел

Таблица 10 – Результаты многофакторного анализа параметров, оказавших достоверное влияние на общую выживаемость при перихилярной опухоли

Параметр		Медиана ОВ, месяцы	Пятилетняя ОВ, %	Р	ОР (95% ДИ)
- гемотрансфузия		30	22,1	0,009	2,38 (1,24-4,56)
-без гемотрансфузии		39	34,0		
- НЛИ 2,15 и более		24	15,7	0,002	2,84 (1,46-5,53)
- НЛИ менее 2,15		39	35,6		

ОВ – общая выживаемость, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс

Дополнительная терапия при перихилярной опухоли. Предоперационная терапия назначена восьми больным с ПО (8,2%). Трех осуществлена ФДТ (1 сеанс), ХТ проведена пяти, в двух случаях – в качестве индукционной ХТ. Применялись схемы с гемцитабином (n=3), доксорубин/фторурацил (n=1), доцетаксел (n=1). Токсичность ≥ III степени отмечена у трех (37,5%), у всех в группе гемцитабина. В группе гемцитабина достигнуты полный ответ (n=1), частичный ответ (n=1), и стабилизация (n=1). В остальных случаях предоперационной терапии отмечена стабилизация. R0 – резекция осуществлена шести пациентам (75,0%), что не отличалось от группы больных без предоперационной терапии (68,9%, n=62 из 90, p=1,0). В

группе с предоперационной терапией только в одном случае отмечен выраженный патоморфологический ответ (12,5%).

Послеоперационная летальность в этой группе была не выше, чем в группе сравнения (12,5%, n=1 против 12,2%, p=1,0). Медиана ОВ составила 28 месяцев, медиана БРВ – 15. Трехлетняя БРВ составила 28,6%, пятилетняя ОВ - 26,7%.

ХТ после операции проведена 47 пациентам (48,0%). Как правило, назначался капецитабин в монорежиме (53,2%, n=25) или схемы с гемцитабином (44,7%, n=21). При назначении гемцитабин-содержащих схем медиана проведенных курсов – 6 (1-12), токсичность отмечена у 8 (38,1%), третьей степени и выше – у 6 (28,6%) больных. При использовании капецитабина медиана курсов составила 8 (2-8), токсичность отмечена у 11 (44,0%), токсичность \geq III степени выявлена у пяти (20,0%). Значимой разницы между частотой осложнений (p=0,77) и осложнений \geq III степени (p=0,73) в результате применения той или иной схемы не было. ХТ по схеме FOLFOX проведена в одном случае (2,1%), без токсичности III степени. ФДТ (n=7) проведена при R1-2 резекции для локального контроля в проекции ВЖП, медиана – 4 сеанса (1-7). Холангит развился у трех больных (42,9%), в одном случае (14,3%) – IIIА степени.

Применение терапии (n=42, Рисунок 8) после операции улучшило ОВ (медиана 43 месяца против 25 месяцев, p=0,035) и БРВ (медиана БРВ=25 месяцев против 11, p=0,028). При многофакторном анализе, как было показано ранее, адъювантная терапия сохранила свое положительное влияние на БРВ (ОР 0,49; 95%ДИ 0,30-0,91, p=0,024)

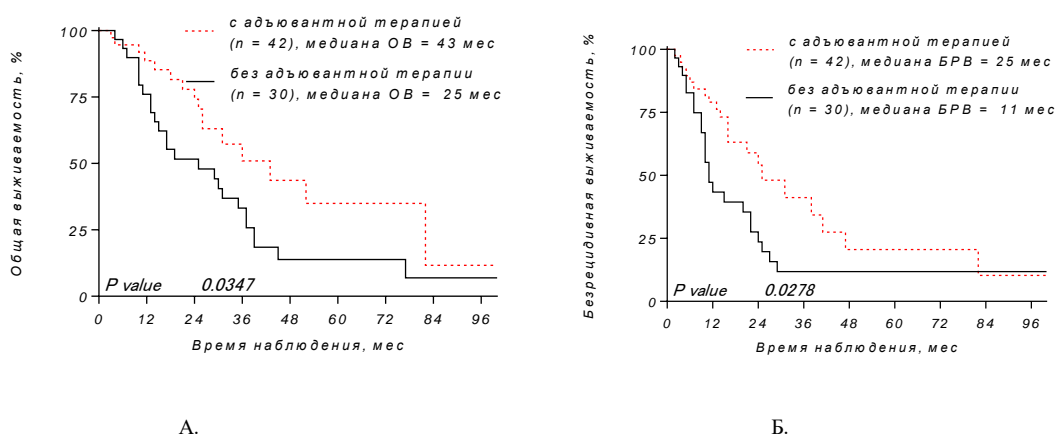


Рисунок 8 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) от наличия (n = 42) или отсутствия (n = 30) адъювантной терапии

В группе с адъювантным подходом (n=42) изучено влияние схемы примененной ХТ: капецитабин в монорежиме (n=23) или гемцитабин-содержащие схемы (n=17). Исключены

пациенты, которым проведена ХТ по иным схемам или ФДТ (n=2). Достоверных различий в характеристике пациентов между группами, получивших капецитабин или гемцитабин-содержащие режимы, не было. При этом в группе пациентов с послеоперационной терапией схема лечения – капецитабин в монорежиме (n=23) или терапия на основе гемцитабина (n=17) – на прогноз влияния не оказали. В группе капецитабина медиана ОВ составила 36 месяцев, в группе гемцитабина 43, p=0,708. Также отмечено отсутствие влияния схемы на БРВ (медиана БРВ 25 месяцев против 31, p=0,741).

Результаты хирургического и комбинированного лечения при раке общего желчного протока

Характеристика пациентов. Выполнено 89 ПДР по поводу рака ОЖП. Мужчин было 56 (62,9%). Медиана возраста – 61,5 лет (30-77). В 23 случаях диагноз перед операцией был морфологически подтвержден (25,8%), еще в 10 высказано предположение о раке (11,2%). Уровень СА 19-9 составил 48 Е/мл (1,07-3917,0 Ед/мл), медиана НЛИ - 1,97 (0,59-21,9).

Пересечение поджелудочной железы (ПЖ) осуществляли по шейке. К резекции ВВ/ВБВ прибегали при их вовлечении (n=10). Компрессионный панкреатоэнтероанастомоз осуществлен в 6 случаях (6,7%) – только при «сочной», мягкой ПЖ. При фиброзированной железе выполняли узловую панкреатоэнтеро- (40,4%, n=36,) или панкреатогастроанастомоз (52,8%, n=47). Учитывая уровень пересечения ВЖП, формировали гепатикоэнтероанастомоз (91,0%, n=81) или холедохоэнтероанастомоз (9,0%, n=8). Предпочтение отдаем узловому однорядному шву при формировании БДА (97,8%, n=87).

Послеоперационная терапия проведена в 47 случаях (52,8%).

Непосредственные результаты предоперационной желчной декомпрессии при раке общего желчного протока. Механическая желтуха отмечена у 85 больных раком ОЖП (95,5%), медиана максимальной билирубинемии составила 318 мкмоль/л (9-568).

Семи пациентам дренирующие манипуляции не выполнялись. Холецистостома (ХС) установлена 11 пациентам, рецидив желтухи отмечен у одного, выполнена ПДР на фоне гипербилирубинемии (общий билирубин - 211 мкмоль/л). В одном случае установлен дренаж в гепатикохоледох во время лапаротомии. ЧЧХС выполнена 41 больному, осложнения развились у 11 (26,8%), в том числе III степени – у четырех: потребовалась переустановка ЧЧХС (9,8%). ЭБД осуществлены в 20 случаях, осложнения развились у 10, отмечена тенденция к росту числа осложнений в этой группе (50,0% против 26,8% при ЧЧХС, p=0,090). Осложнения ≥ III степени отмечены у пяти (25% против 9,8% при ЧЧХС, p=0,272). БДА сформированы в 9 случаях, без осложнений. Медиана общего билирубина перед операцией составила 21 мкмоль/л (16 – 211).

Результаты морфологического исследования при раке общего желчного протока.

Высокодифференцированная аденокарцинома выявлена у 22 (24,7%) больных, умереннодифференцированная – у 46 (51,6%). Низкая степень дифференцировки отмечена у 19 пациентов (21,3%). У двух пациентов дифференцировка не определена (2,2%). R0 резекция выполнена в 78 случаях (87,6%). Инвазия ПЖ выявлена у 62 больных (69,7%), ретроперитонеальная инвазия (РПИ) отмечена у 45 (50,6%), ПНИ – в 35 случаях (39,3%). Инвазия ВВ/ВБВ выявлена у 4 пациентов (4,5%). Медиана исследованных ЛУ достигла семи (0 – 108). Поражение ЛУ выявлено у 26 больных (29,2%), в четырех случаях выявлены метастазы в забрюшинных ЛУ (4,5%). I стадия диагностирована у 18 больных (20,2%), в 40 случаях установлена II стадия (44,9%), в 23 – III (25,8%). IV стадия за счет метастазов в печени (n=1) или в забрюшинных ЛУ (n=4) диагностирована у пяти пациентов (5,6%). В трех случаях (3,4%) надежно установить стадию не удалось.

Непосредственные результаты резекционного этапа при раке общего желчного протока. Медиана времени операции составила 250 мин (160-560 мин), медиана кровопотери – 1200 мл (70 – 7500 мл).

Осложнения после ПДР развились у 66 больных (74,2%), \geq III степени - у 41,6% (n=37). Панкреатическая фистула (ПФ) диагностирована у 29 больных (32,6%), у 9 – в сочетании с несостоятельностью БДА (10,1%). У четырех (4,5%) больных отмечена несостоятельность БДА без данных за наличие ПФ. Гастростаз отмечен у 21 пациента (23,6%), внутрибрюшное кровотечение развилось у двоих (2,2%), еще у пяти (5,6%) – желудочно-кишечное кровотечение. 90-дневная летальность составила 5,6% (n=5).

Изучены факторы, способные влиять на риск развития послеоперационных осложнений \geq III степени: пол, возраст, наличие РПИ, ПНИ, васкулярной инвазии, инвазии в ПЖ, способ дренирования желчных протоков, проведение операции в объеме R+, длительность операции \geq 4 часов, кровопотеря \geq 1200 мл, резекция ВВ/ВБВ, стадия, наличие пораженных ЛУ и отдаленных метастазов, уровень СА19-9. По данным ОФА только возраст (OR=1,052; 95%ДИ 1,001-1,106, p=0,049) влиял на риск развития осложнений \geq III степени, МФА не проводился.

Резекция ВВ/ВБВ выполнена 10 пациентам (11,2%), у 6 – циркулярная. Уровень кровопотери – 2000 мл (700-7500 мл) против 1100 мл (70 - 3500 мл), p=0,0046 и время операции – 280 (220-360 мин) против 240 мин (180-260 мин), p=0,0276 были выше, чем в группе без резекции ВВ. Осложнения \geq III степени выявлены у шести (60,0%). 90-дневная летальность - 10,0% против 5,1%, что сопоставимо с группой сравнения, p=0,457.

Отметим, что в группе с компрессионным панкреатоэнтероанастомозом осложнения \geq III степени (100%, n=6) выше, чем в группе традиционного панкреатоэнтеро- (33,3%, p=0,004) или

панкреатогастроанастомоза (40,4%, $p=0,009$). С другой стороны, при компрессионном анастомозе не было осложнений $> III$ степени. В группе пациентов с панкреатогастроанастомозом риск релапаротомии был выше, чем в группе традиционного панкреатоэнтероанастомоза (12,8% против 0, $p=0,034$). Также в этой группе отмечена более высокая летальность (8,5%), но разница незначима при сравнении с группой, где выполнена традиционный панкреатоэнтероанастомоз (2,7%, $p=0,382$).

Не отмечено увеличения уровня осложнений $\geq III$ степени в случае расширения объема лимфодиссекции с удалением семи ЛУ и более (45,5% против 35,6%, $p=0,392$), а также частоты развития панкреонекроза (4,5% против 2,2%, $p=0,616$) и уровня летальности (6,8% против 4,4%, $p=0,677$) при более широкой лимфодиссекции.

Анализ отдалённых результатов хирургического и комбинированного лечения при раке общего желчного протока. Факторы прогноза. При исключении непрослеженных пациентов ($n=4$) пятилетняя ОВ среди 85 больных составила 32,1%, медиана ОВ – 33 месяца. Медиана БРВ составила 19 месяцев, трехлетняя БРВ – 39,6%. Исключены данные пациентов, умерших в течение 90 дней после операции ($n=5$), и пациента с метастазами в печени ($n=1$). Пятилетняя ОВ среди 79 пациентов составила 36,3%, медиана ОВ – 37 месяцев. Медиана БРВ достигла 30 месяцев, трехлетняя БРВ – 46,2%. Данные 79 прослеженных пациентов, не умерших в 90-дневный послеоперационный период с R0-R1 резекцией, без отдаленных метастазов (включены пациенты с пораженными нерегионарными ЛУ, $n=3$) послужили материалом для дальнейшего анализа отдаленных результатов и определения факторов прогноза.

Медиана ОВ достигла 37 месяцев у мужчин ($n=51$) и 28 месяцев – у женщин, $p=0,622$. Медиана БРВ составила, соответственно, 26 и 15 месяцев, $p=0,685$. В группе пациентов 65 лет и старше ($n=28$) медиана ОВ составила 27,5 месяцев, медиана БРВ достигла 22 месяцев, что не отличалось от аналогичных показателей в группе более молодых пациентов, где медиана ОВ составила 37 месяцев ($p=0,329$), а медиана БРВ – 22 месяца ($p=0,793$). ИМТ ≥ 30 ($n=8$) значимо не повлиял ни на ОВ ($p=0,490$), ни на БРВ ($p=0,378$). Медиана ОВ достигла 42 месяца в группе больных с ECOG 0-1 ($n=5$) против 35 месяцев в группе с ECOG 2 и более, $p=0,207$. Медиана БРВ составила, соответственно 37 и 22 месяца, $p=0,325$.

Поражение ЛУ ($n=22$) ухудшило отдаленные результаты, медиана ОВ достигла лишь 17 месяцев против 42, $p=0,050$. БРВ в группе с метастазами в ЛУ составила 13,5 месяцев против 30, $p=0,0141$. Поражение ЛУ вне зон регионарного метастазирования ($n=3$) при ОФА значимо ухудшила ОВ: медиана ОВ достигла 14 месяцев против 19, $p=0,0308$. На БРВ локализация лимфогенных метастазов влияния не оказала, $p=0,182$. При R0 резекции ($n=71$) медиана ОВ

достигла 37 месяцев против 14 в группе R1, $p=0,090$. Медиана БРВ составила 25 месяцев при R0 резекции против 8,5 месяцев при R1, $p=0,0916$.

В группе высокодифференцированных опухолей ($n=19$) ОВ оказалась достоверно выше, чем в группе сравнения ($n=59$), медиана ОВ достигла 65 месяцев против 30, $p=0,0076$. Высокая степень дифференцировки также положительно отразилась на БРВ, медиана БРВ составила 40 месяцев против 17, $p=0,0197$. В анализ не включены результаты лечения пациента ($n=1$) с неизвестной дифференцировкой.

Сосудистая резекция ($n=9$) не повлияла на выживаемость, медиана ОВ составила 26 месяцев против 36, разница недостоверна, $p=0,235$, медиана БРВ составила 19 месяцев против 23,5 месяцев, $p=0,249$. Инвазия ВВ/ВБВ также не ухудшила ни ОВ ($p=0,944$), ни БРВ ($p=0,995$). С другой стороны, инвазия ПЖ ($n=54$) значительно ухудшила отдаленные результаты, медиана ОВ составила 27 месяцев против 85, $p=0,0004$. Медиана БРВ достигла лишь 17 месяцев против 64, $p=0,0004$. РПИ ($n=38$) также ухудшила ОВ: в группе без РПИ медиана ОВ составила 71 месяц против 17 месяцев при наличии РПИ, $p<0,0001$. Медиана БРВ достигла лишь 14 месяцев при РПИ против 66, $p<0,0001$. При ПНИ отмечена статистически незначимая ассоциация в ухудшении ОВ ($p=0,165$) и БРВ ($p=0,186$). Объем лимфодиссекции с удалением ≥ 7 ЛУ ($n=39$) не повлиял на ОВ, медиана ОВ составила 36 месяцев против 35,5, $p=0,512$. БРВ также не зависела от этого признака, $p=0,640$. Удаление ≥ 12 ЛУ ($n=18$) также не улучшило ни ОВ ($p=0,647$), ни БРВ ($p=0,436$).

Медиана ОВ в группе с нормальным уровнем СА 19-9 (≤ 37 Ед/мл, $n=21$) составила 43 месяца против 35, $p=0,079$. Также наметилась тенденция в ухудшении БРВ при повышенном уровне СА 19-9 (>37 Ед/мл, $n=36$), $p=0,072$. При использовании значения «100 Ед/мл» в качестве пограничного уровня СА 19-9 ($n=20$ при СА 19-9 < 100 Ед/мл и $n=37$ при СА 19-9 ≥ 100 Ед/мл) разницы в отдаленных результатах не получено, $p=0,973$ для ОВ и $p=0,785$ для БРВ. У 22 пациентов из 79 уровень маркера неизвестен. НЛИ менее 1,97 (медиана в исследовании) не оказал влияния на ОВ (медиана ОВ=36 месяцев против 35, $p=0,904$) или БРВ (медиана БРВ=25 месяцев против 22, $p=0,875$).

Предоперационные желчеотводящие процедуры, которые не исключают контакт желчи с брюшиной и раневым каналом (ЧЧХС, ХС, наружные интраоперационные дренирования, $n=48$), несколько ухудшили и ОВ (медиана ОВ=30 месяцев против 47, $p=0,436$), и БРВ (медиана БРВ=18,5 месяцев против 31, $p=0,431$), однако разница недостоверна. В группу сравнения вошли пациенты, которым выполнены ЭБД ($n=16$), БДА ($n=9$), а также больные без предоперационного дренирования ($n=6$).

Наличие пострезекционных осложнений \geq III степени влияния на отдаленные результаты не оказало, медиана ОВ составила 38 месяцев в этой группе против 35, $p=0,373$. Медиана БРВ составила 25 месяцев против 18, $p=0,203$. Наличие гемотрансфузии ($n = 23$) также не повлияло ни на ОВ ($p=0,761$), ни на БРВ ($p=0,518$).

При сравнении выживаемости в зависимости от стадии заболевания было выявлено, что только пациенты с IA стадией ($n=7$, медиана ОВ=73 месяца) имели значительное (но незначимое) преимущество как при сравнении с группой больных с IB стадией ($n=11$, медиана ОВ=21 месяц, $p=0,1998$), так и при сравнении с пациентами с \geq IB стадией ($n=72$, медиана ОВ=35 месяцев, $p=0,217$). При этом сравнение отдаленных результатов у больных с I ($n=18$) и II стадиями ($n=58$) показало отсутствие разницы в ОВ между группами, медиана ОВ 42 месяца против 35, $p=0,621$.

При наличии адьювантной терапии пятилетняя ОВ достигла 37,7% против 30,8%, а медиана ОВ достигла 38 месяцев против 26 месяцев, полученная разница оказалась незначима, $p=0,443$. Аналогичная ситуация отмечена при сопоставлении БРВ ($p=0,506$).

Результаты МФА отражены в таблицах 11-12. Инвазия ПЖ, РПИ, ПНИ, R1 резекция, низкая или умеренная дифференцировка опухоли оказались независимыми негативными факторами прогноза – отмечено или достоверное ухудшение или тенденция к ухудшению ОВ и БРВ. Метастазы в забрюшинных ЛУ ухудшили ОВ (отмечен тренд).

Таблица 11 - Безрецидивная выживаемость при раке общего желчного протока - результаты многофакторного анализа

Параметр	Медиана БРВ, месяцы	Трехлетняя БРВ	p	ОР (95% ДИ)
Дифференцировка				
- умеренная и низкая	17	37,1%	0,082	1,90 (0,92-3,90)
- высокая степень	40	57,0%		1
- есть инвазия в ПЖ	17	24,1%	0,027	2,24 (1,10-4,57)
- нет инвазии в ПЖ	64	67,5%		1
- есть РПИ	14	5,2%	<0,001	5,35 (2,56-11,1)
- нет РПИ	66	56,0%		1
- есть ПНИ	22	25,8%	0,051	1,78 (1,00-3,23)
- нет ПНИ	28	45,4%		1
- R1	8	12,5%	0,067	2,24 (0,95-5,32)
- R0	25	40,3%		1

БРВ – безрецидивная выживаемость, РПИ – ретроперитонеальная инвазия, ПНИ – периневральная инвазия

Таблица 12 – Общая выживаемость при раке общего желчного протока - результаты многофакторного анализа

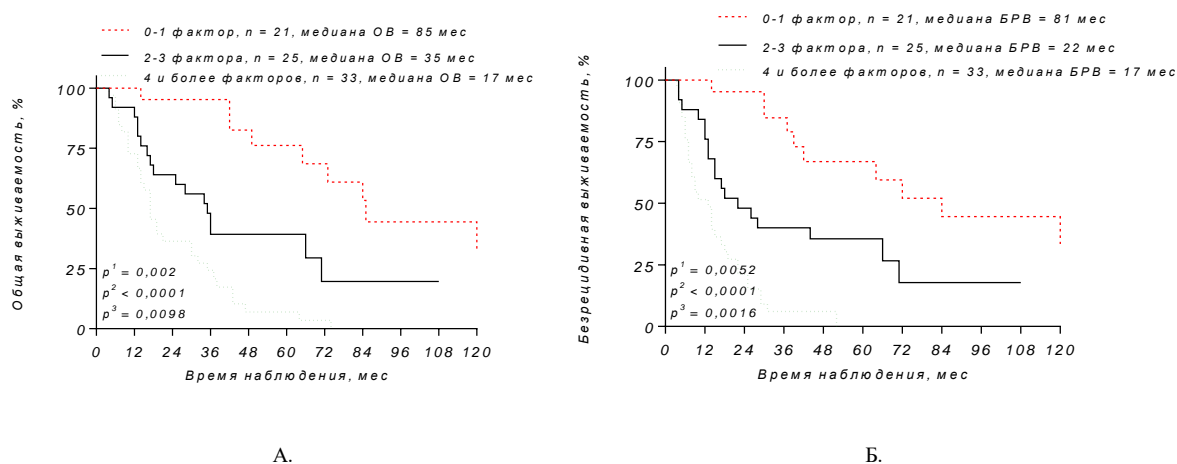
Параметр	Медиана ОБ, месяцы	Пятилетняя ОБ	р	ОР (95% ДИ)
Дифференцировка				
- умеренная и низкая	30	28,8%	0,039	2,18 (1,04-4,54)
- высокая степень	65	53,3%		1
- есть инвазия в ПЖ	27	22,8%	0,031	2,27 (1,08-4,78)
- нет инвазии в ПЖ	85	61,0%		1
- есть РПИ	17	5,8%	<0,001	4,21 (2,08-8,49)
- нет РПИ	71	62,9%		1
- есть ПНИ	22	22,9%	0,077	1,69 (3,03-0,94)
- нет ПНИ	42	42,8%		1
- R1	14	12,7%	0,022	2,71 (1,15-6,37)
- R0	37	37,0%		1
- M1 (лимфогенные)	14	0	0,076	1,45 (0,96-2,20)
- M0	35	42,3%		1

ОБ – общая выживаемость, РПИ – ретроперитонеальная инвазия, ПНИ – периневральная инвазия

Отметим, что в группе пациентов с лимфогенными метастазами РПИ выявлена у 16 больных (72,7%), и только у 22 (38,6%) – среди пациентов без метастазов в ЛУ, $p=0,011$. При этом РПИ – фактор прогноза, при котором риск смерти (ОР 4,21) и рецидива (ОР 5,35) возрастают кратно. Именно с этим мы связываем тот факт, что наличие метастазов в ЛУ утратило свое значение при МФА, так как в этой группе больные с РПИ преобладали. Отсутствие данных об уровне СА 19-9 у 22 пациентов мы расцениваем как возможную причину, по которой не выявлено влияния СА 19-9 > 37 Ед/мл на прогноз при МФА.

Отмечено ухудшение отдаленных результатов при кумуляции негативных прогностических факторов. В расчет принимали факторы, которые влияли на прогноз при МФА (Таблицы 11 и 12); также по указанным выше причинам были использованы и повышенный уровень СА 19-9, и поражение ЛУ, влияние которых отмечено только при ОФА. При < 2 факторов негативного прогноза ($n=21$) медиана ОБ составила 85 месяцев, наличие 2-3 факторов снизило этот показатель до 35 ($n=25$, $p=0,002$). При наличии же ≥ 4 факторов ($n=33$) медиана ОБ составила лишь 17 месяцев, разница достоверна при сравнении как с первой ($p < 0,0001$), так и со второй группой ($p=0,0098$). Пятилетняя ОБ составила 76,2% в первой группе, 39,3% во второй и всего 6,9% - в третьей (Рисунок 9А). Подобный же результат получен при анализе БРВ в зависимости от числа факторов (Рисунок 9Б). Наличие 2-3 факторов негативного прогноза значительно ухудшило БРВ: трехлетняя БРВ составила 40,0% против 84,7% в группе с не

более чем одним фактором, $p=0,005$. При наличии ≥ 4 негативных факторов трехлетняя БРВ составила всего 6,1%, разница статистически значима при сравнении со второй ($p=0,0016$) первой ($p < 0,0001$) группами.



Критерий достоверности: p^1 – между группой с 0-1 фактором и группой с 2-3 негативными признаками

p^2 – между группой с 0-1 факторами и группой с четырьмя и более факторами

p^3 – при сравнении группы с 2-3 факторами против группы с ≥ 4 факторами

Рисунок 9 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при раке общего желчного протока в зависимости от числа неблагоприятных факторов прогноза

Дополнительная терапия при раке общего желчного протока. Комбинированный подход с использованием послеоперационной ХТ применен в 43 случаях (48,3%). ХТ с использованием гемцитабин-содержащих схем проведена 27 пациентам, медиана курсов – шесть (3-11 курсов). Осложнения отмечены у 14 (51,9%) пациентов, осложнения \geq III степени – у четырех (14,8%). Капецитабин назначен 15 пациентам с медианой проведенных курсов – 8 (6-9 курсов). Осложнения отмечены у 4 больных (26,7%), осложнения \geq III степени – у одного (6,6%): разницы с группой гемцитабина нет, $p=0,639$. 8 курсов ХТ по схеме капецитабин/оксалиплатин проведено в одном случае с нейтропенией III степени.

В общей группе пациентов, как было отмечено ранее, достоверного улучшения ОВ в случае комбинированной терапии (резекция с адьювантной ХТ, $n=41$) не выявлено, медиана ОВ составила 38 месяцев против 26 месяцев, $p=0,443$). Аналогичная ситуация отмечена при сопоставлении БРВ, $p=0,506$. С другой стороны, послеоперационная ХТ ($n=32$) позволила улучшить отдаленные результаты в группе больных с наличием ≥ 2 факторов негативного прогноза ($n=58$), отмечено двукратное увеличение медианы ОВ (35 месяцев против 16,5,

$p=0,035$) (Рисунок 10). Адьювантная ХТ также улучшила БРВ в группе больных с ≥ 2 негативными факторами: медиана БРВ – 22 месяца в группе с ХТ против 12,5, $p=0,063$.

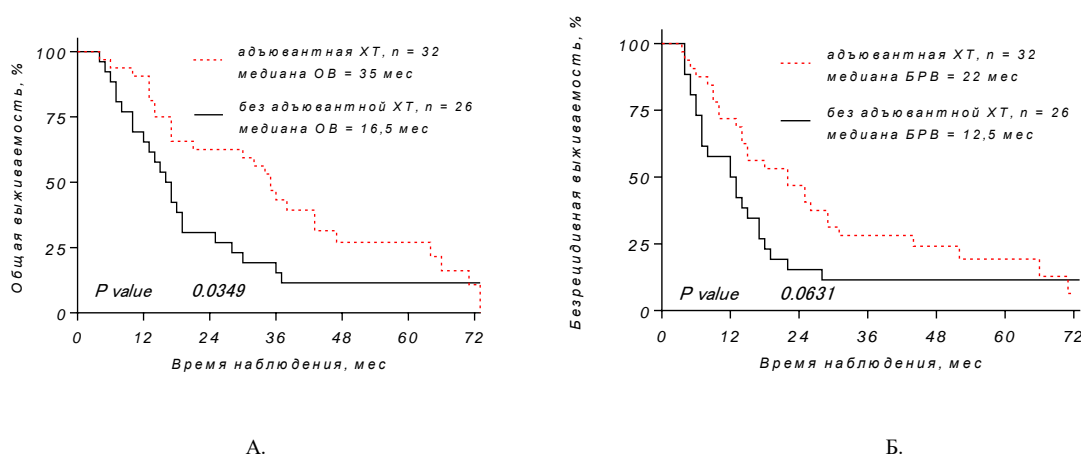


Рисунок 10 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от добавления послеоперационной терапии в группе пациентов с более чем одним фактором неблагоприятного прогноза ($n = 58$)

Оценены результаты лечения в зависимости от схемы адьювантной ХТ: гемцитабин-содержащих режимов ($n=25$) или капецитабина ($n=15$). Пациент, которому проведена ХТ по схеме капецитабин/оксалиплатин, в анализ не включен. Достоверных различий по характеристикам пациентов, параметру опухоли и лечению выявлено не было. При этом режим адьювантной терапии в общей группе без учета факторов негативного прогноза не повлиял на отдаленные результаты. В группе гемцитабина медиана ОВ достигла 36 месяцев против 47, $p=0,645$. Медиана БРВ составила 25 месяцев в группе гемцитабина и 22 месяца – в группе капецитабина, $p=0,533$. Также не выявлено влияния режима ХТ на отдаленные результаты в группе больных с более чем одним неблагоприятным фактором, медиана ОВ составила 35 месяцев в обеих группах, $p=0,77$, медиана БРВ достигла 20 месяцев в группе гемцитабина ($n=20$) против 27 в группе капецитабина ($n=12$, $p=0,461$).

ВЫВОДЫ

1. Морфологически диагноз до операции подтвержден у 79,5% больных при внутрипечёночной холангиокарциноме, при внепечёночной локализации этот показатель не превысил 37,8%. При перихилярной опухоли чрескожное дренирование реже, чем эндоскопическое, сопровождалась осложнениями \geq III степени (22,4% против 50,0%, $p=0,037$), не увеличила риск развития имплантационных метастазов ($p=1,0$) и не ухудшила результаты резекции. При внутрипечёночной

холангиокарциноме эмболизация воротной вены перед обширной резекцией позволила избежать летальных исходов после операции.

2. Токсичность предоперационной терапии \geq III степени при разных локализациях холангиокарциномы не превысила 37,5%, частичный или полный ответ достигнут в 25,0%-31,6%, выраженный патоморфологический ответ – в 12,5%-18,4%. Не выявлено негативного влияния предоперационной терапии на течение послеоперационного периода.

3. Частота послеоперационных осложнений \geq III степени составила 17,9% при внутрипечёночной холангиокарциноме, летальность – 3,1%. Независимый предиктор развития осложнений \geq III степени – сахарный диабет (ОР 5,050; $p=0,021$). После первичных и повторных резекций уровень осложнений был сопоставим.

При перихилярной опухоли уровень послеоперационных осложнений \geq III степени (39,8%) и 90-дневная летальность (12,1%) высокие, несостоятельность билиодигестивного анастомоза (41,7%, $n=5$) и печёночная недостаточность (41,7%, $n=5$) – основные причины летальных исходов. Удаление I сегмента не увеличило риск осложнений \geq III степени ($p=0,53$) и частоту летальных случаев ($p=0,76$).

Послеоперационная летальность при раке общего желчного протока – 5,6%, уровень осложнений \geq III степени – 41,6%. Панкреатическая фистула (31,6%) – наиболее частое осложнение. С увеличением возраста риск значимых осложнений выше ($p=0,049$).

Ни при внутрипечёночной, ни при внепечёночной холангиокарциноме не выявлено достоверного негативного влияния большего объема лимфодиссекции и сосудистых резекций на течение послеоперационного периода.

4. При внутрипечёночной холангиокарциноме отмечена тенденция в снижении уровня токсичности послеоперационной химиотерапии \geq III степени при использовании капецитабина (4,0 против 17,0% в группе гемцитабина, $p=0,053$), при внепечёночной локализации разницы по этому показателю нет.

5. После резекции по поводу внутрипечёночной холангиокарциномы пятилетняя ОВ составила 32%. Солитарное поражение, размер < 8 см, отсутствие инвазии/резекции соседних структур, отсутствие лимфогенных метастазов, R0-резекция – независимые положительные прогностические факторы. Результаты первичных и повторных резекций сопоставимы.

При перихилярной опухоли пятилетняя ОВ составила 22,4%. Независимыми факторами благоприятного прогноза оказался нейтрофильно – лимфоцитарный индекс $< 2,15$, удаление первого сегмента печени, удаление ≥ 6 лимфатических узлов, отсутствие гемотрансфузии.

При раке общего желчного протока пятилетняя ОВ достигла 32%. Отсутствие периневральной, панкреатической и ретроперитонеальной инвазии, а также радикальный характер операции и высокая дифференцировка – независимые благоприятные факторы прогноза. Отсутствие лимфогенных

метастазов и нормальный уровень СА 19-9 – благоприятные факторы прогноза при однофакторном анализе.

6. Адьювантная терапия улучшила ОВ при раке общего желчного протока ($p=0,035$) только в группе неблагоприятного прогноза, при наличии > 1 негативного фактора, а также улучшила отдаленные результаты вне зависимости от числа факторов при внутривнутрипечёночной холангиокарциномой (медиана ОВ=51 месяц против 29, $p=0,002$) и при перихилярной опухоли (медиана БРВ=25 месяцев против 11, $p=0,024$).

Предоперационная терапия улучшила БРВ у больных с внутривнутрипечёночной холангиокарциномой при наличии факторов негативного прогноза (медиана БРВ=17 месяцев против 13, $p=0,018$) по сравнению со стандартным лечением – резекцией с последующим назначением капецитабина.

7. Для билиарной декомпрессии при резектабельной перихилярной опухоли следует отдать предпочтение чрескожному доступу, при раке общего желчного протока метод и доступ декомпрессии значимой роли не играют.

Операбельных больных с холангиокарциномой необходимо оперировать на первом этапе с последующей адьювантной терапией. Оправданы обширные и комбинированные резекции, но не исключены экономные вмешательства, если подобный объем позволяет выполнить операцию радикально. Наличие или сочетание негативных прогностических факторов, а также риск нерадикальной операции не исключают возможность резекции. При рецидиве внутривнутрипечёночной холангиокарциномы оправданы повторные резекции.

Пациентам с внутривнутрипечёночной холангиокарциномой с факторами неблагоприятного прогноза или при сомнении в возможности выполнения R0 резекции целесообразно перед операцией проведение химиотерапии.

Стандартной адьювантной терапией при внепечёночной холангиокарциномой является капецитабин в монорежиме, при внутривнутрипечёночной холангиокарциномой следует рассмотреть возможность использования гемцитабина при наличии ≥ 2 факторов негативного прогноза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При резектабельной холангиокарциномой показано хирургическое вмешательство, наличие и сочетание негативных факторов ухудшают прогноз, но не исключают пациентов из кандидатов на хирургическое лечение

2. Одна из задач предоперационной подготовки – купирование желтухи, холангита. При раке общего желчного протока возможно как эндоскопическое, так и чрескожное дренирование. При перихилярной опухоли следует отдать предпочтение чрескожному дренированию ввиду лучших непосредственных и сопоставимых отдаленных результатов

3. В качестве кандидатов для предоперационной терапии следует рассмотреть пациентов с внутриспечёночной холангиокарциномой с наличием негативных факторов
4. При внутриспечёночной холангиокарциноме при технической возможности целесообразно выполнение экономных резекций печени – такой подход не ухудшил отдаленные результаты. При резектабельном внутриспечёочном рецидиве после операции по поводу внутриспечёочной холангиокарциномы целесообразна повторная резекция
5. При перихилярной опухоли целесообразно удаление первого сегмента печени. У пациентов с ограниченным поражением желчных протоков оправдана их изолированная резекция
6. При холангиокарциноме любой локализации при наличии признаков инвазии воротной/верхней брыжеечной вен показана сосудистая резекция
7. На этапе реконструкции при раке общего желчного протока при скомпрометированной, «сочной» поджелудочной железе целесообразно рассмотреть вариант компрессионного анастомоза
8. Регионарная лимфодиссекция с удалением ≥ 6 лимфатических узлов при перихилярной опухоли и внутриспечёочной холангиокарциноме, а также с удалением ≥ 7 узлов при раке общего желчного протока является безопасной процедурой. Онкологическая целесообразность такого объема лимфодиссекции доказана при перихилярной опухоли.
9. Адьювантная терапия показана при любой форме холангиокарциномы, стандартной терапией является применение капецитабина. Схемы с гемцитабином могут быть вариантом адьювантной химиотерапии при внутриспечёочной холангиокарциноме при наличии двух и более факторов неблагоприятного прогноза.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Стратегия лечения больных с резектабельной холангиокарциномой требует дальнейшей проработки. Полученные результаты настоящего исследования позволяют определить перспективы дальнейшей проработки темы:

- продолжить исследование новых эффективных схем, режимов и методов терапии, а также доступов и путей их использования при резектабельной холангиокарциноме для применения в адьювантном и неoadьювантном режимах
- необходим поиск снижения рисков значимых послеоперационных осложнений и летальности, что наиболее актуально в группе больных с перихилярными опухолями
- важно определить целесообразность рутинного срочного морфологического исследования при выполнении резекции по поводу холангиокарциномы
- необходимо определить роль и уточнить необходимый объем лимфодиссекции при раке общего желчного протока и внутриспечёочной холангиокарциноме

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хирургическое лечение больных с опухолевым поражением первого сегмента печени / Ю.И. Патютко, И.В. Сагайдак, А.Л. Пылев, **А.Н. Поляков**, А.Д. Гахраманов, Е.С. Чучуев // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2008. — Т. 13 – № 2. — С. 44–49.
2. Хирургическая тактика при рецидивных опухолях печени / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, **А.Н. Поляков**, Е.С. Чучуев, А.А. Иванов, Д.В. Подлужный, И.В. Сагайдак, Н.А. Шишкина, К.Г. Мамонтов, М.Г. Агафонова // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. — 2010. — № 4. — С. 10–21.
3. Хирургическое и комбинированное лечение больных с опухолью Клацкина / Ю.И. Патютко, **А.Н. Поляков**, А.Г. Котельников, И.В. Сагайдак, А.Д. Гахраманов, Е.А. Мороз, И. Чай // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2014. — № 10. — С. 25–38.
4. Хирургическое и комбинированное лечение больных холангиоцеллюлярным раком / Ю.И. Патютко, **А.Н. Поляков**, А.Г. Котельников, И.В. Сагайдак, А.Д. Гахраманов, О.В. Чистякова, Е.А. Мороз // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2015. – № 11. – С. 11-24.
5. Холангиоцеллюлярный рак: состояние проблемы и пути улучшения хирургического лечения / Ю.И. Патютко, **А.Н. Поляков**, Д.В. Подлужный, А.Ю. Сыскова, И.В. Сагайдак, А.Г. Котельников, О.Н. Сергеева, И.А. Покатаев // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2018. – № 2. – С. 30-37.
6. Обеспечение радикальности операций при злокачественных опухолях печени / Ю.И. Патютко, Д.В. Подлужный, Н.Е. Кудашкин, **А.Н. Поляков**, Е.В. Глухов, О.Н. Соловьева, З.А. Дудаев // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2018. – Т. 23 – № 4. – С. 118-125.
7. Эволюция хирургии рака головки поджелудочной железы и периапулярной зоны / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, **А.Н. Поляков**, Д.В. Подлужный // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2019. – Т.24 – № 3. – С. 45-53.
8. Резекция VII-VIII сегментов печени без реконструкции правой печеночной вены / Ю.И. Патютко, Д.В. Подлужный, **А.Н. Поляков**, А.Г. Котельников, Е.А. Мороз, Б.И. Сакибов, Н.Е. Кудашкин // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2022. – Т. 27 – № 4. – С. 41-46.
9. Опыт применения предоперационной химиотерапии при внутripеченочной холангиокарциноме / **А.Н. Поляков**, Д.А. Гранов, Ю.И. Патютко, И.А. Покатаев, А.А. Поликарпов, Т.И. Кагачева, И.С. Базин, А.Ш. Умирзоков, Д.Ю. Францев, В.Н. Жуйков, Д.В. Подлужный // *Исследования и практика в медицине*. – 2023. – Т. 10 – № 1. – С. 57-67.
10. Хирургическое лечение и факторы прогноза при перихилярной опухоли / **А.Н. Поляков**, Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, Д.Ю. Францев, А.В. Коршак, А.А. Узбекова, О.А.

Егенов, И.А. Покатаев, И.В. Савченко, Д.В. Подлужный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова .– 2024. – № 2. – С. 14-23.