

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Поляков Александр Николаевич

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЕ

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Патютко Юрий Иванович

Москва – 2025 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Определение. Классификация.....	13
1.2 Эпидемиология	17
1.3 Клиническая картина. Обследование.....	18
1.4 Предоперационная подготовка.....	25
1.5 Морфологическая дооперационная верификация.....	34
1.6 Результаты хирургического этапа при внутripечёночной холангиокарциноме.....	35
1.7 Повторные вмешательства по поводу рецидива при внутripечёночной холангиокарциноме.....	45
1.8 Результаты хирургического этапа при перихилиарной опухоли.....	47
1.9 Результаты хирургического этапа при раке общего желчного протока.....	56
1.10 Лимфодиссекция при холангиокарциноме. Необходимость, минимально допустимый объем, спорные вопросы.....	61
1.11 Достижение радикализма при холангиокарциноме.....	66
1.12 Операции при отдалённых метастазах.....	71
1.13 Малоинвазивная хирургия при холангиокарциноме.....	72
1.14 Операции при изначально нерезектабельной холангиокарциноме	76
1.15 Дополнительное лечение при резектабельной холангиокарциноме.....	81
1.15.1 Роль адъювантной терапии при холангиокарциноме.....	81
1.15.2 Роль неоадъювантной терапии при холангиокарциноме.....	86
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	92
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВНУТРИПЕЧЁНОЧНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМОЙ.....	99
3.1 Характеристика пациентов.....	99
3.2 Результаты морфологического исследования	108
3.3 Непосредственные результаты хирургического этапа при внутripечёночной холангиокарциноме.....	111
3.4 Анализ отдалённых результатов хирургического и комбинированного лечения при внутripечёночной холангиокарциноме. Факторы прогноза.....	117
3.5 Дополнительная терапия при внутripечёночной холангиокарциноме.....	140
3.6. Повторные вмешательства на печени при внутripечёночной холангиокарциноме.....	152

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРИХИЛЯРНОЙ ОПУХОЛЬЮ.....	158
4.1 Характеристика пациентов	158
4.2 Результаты морфологического исследования.....	165
4.3 Непосредственные результаты предоперационной желчной декомпрессии.....	168
4.4 Непосредственные результаты резекционного этапа при перихилярной опухоли.....	169
4.5 Анализ отдалённых результатов хирургического и комбинированного лечения при перихилярной опухоли. Факторы прогноза.....	178
4.6 Дополнительная терапия при перихилярной опухоли.....	201
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАКЕ ОБЩЕГО ЖЕЛЧНОГО ПРОТОКА	212
5.1 Характеристика пациентов	212
5.2 Непосредственные результаты предоперационной желчной декомпрессии при раке общего желчного протока.....	218
5.3 Результаты морфологического исследования при раке общего желчного протока.....	219
5.4 Непосредственные результаты резекционного этапа при раке общего желчного протока.....	221
5.5 Анализ отдалённых результатов хирургического и комбинированного лечения при раке общего желчного протока. Факторы прогноза.....	226
5.6 Дополнительная терапия при раке общего желчного протока	245
ОБСУЖДЕНИЕ.....	254
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	292
ВЫВОДЫ.....	298
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	300
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	301
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	303

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень её разработанности

Холангиокарцинома (ХК) – опухоль, исходящая из эпителия желчных протоков, различают внутripечённую холангиокарциному (ВПХК), а также внепечёчные формы. Внепечёчная ХК, в свою очередь, подразделяется на перихилирную опухоль (ПО) и рак общего желчного протока (ОЖП). ПО развивается из эпителия внепечёчных желчных протоков (ВЖП) выше впадения пузырного протока: общего печёчного, конfluence ВЖП и долевых протоков. Рак ОЖП развивается из эпителия ВЖП ниже впадения пузырного протока. ВПХК редко вызывает симптомы при небольших размерах, у операбельных пациентов. Напротив, для внепечёчной ХК характерно развитие клиники механической желтухи. Также это справедливо при расположении узла ВПХК вблизи центральных отделов печени с вовлечением воротных структур – в первую очередь – желчных протоков [1-3].

Операбельные пациенты с ХК – кандидаты на хирургическое вмешательство. При ПО выполняется резекция ВЖП, как правило, в сочетании, с обширной резекцией печени [2, 4]. Стандартной операцией при раке ОЖП является панкреатодуоденальная резекция (ПДР) [1]. При ВПХК оптимальным вмешательством является резекция печени [3, 5].

Обсуждаются вопросы минимального объема предоперационного обследования и предоперационной подготовки, особенно при наличии механической желтухи. Предметами спора являются целесообразность предоперационной билиарной декомпрессии у пациентов с механической желтухой и предпочтительном способе ее разрешения – ретроградным эндоскопическим или антеградным чрескожным. Дискутируется вопрос о необходимости использования методов гипертрофии при планировании обширной резекции печени [6].

Резектабельность при ХК не превышает 40%, частота R0 резекций составляет 65-85% в зависимости от локализации опухоли [1, 3, 6]. Риск осложнений и послеоперационная летальность остаются высокими. В группе ПО уровень послеоперационной летальности нередко достигает 10%, наиболее часто к летальным исходам приводят пострезекционная печёчная недостаточность (ПРПН) и билиарные осложнения [2, 6]. Для ВПХК также характерны желчеистечения и печёчная недостаточность, риск осложнений возрастает после обширных резекций печени и комбинированных вмешательств с резекцией и реконструкцией сосудов и ВЖП [2]. После ПДР панкреатическая фистула и другие осложнения со стороны культи поджелудочной железы развиваются наиболее часто, летальность достигает 5% [1]. Сосудистая резекция увеличивает риск смертельных осложнений [3, 4].

На предоперационном этапе и непосредственно во время вмешательства часто возникают дискуссии о целесообразности вмешательства при выявлении негативных факторов прогноза. Поражение забрюшинных лимфатических узлов стадируется как M1 и является противопоказанием к операции независимо от локализации ХК. Наличие сосудистой и/или висцеральной инвазии, по мнению ряда коллег, является признаком или нерезектабельности, или пограничной резектабельности ввиду неудовлетворительных непосредственных и отдалённых результатов [4, 6]. Наличие более одного узла в печени также рассматривается как противопоказание к резекции печени при ВПХК. С другой стороны, есть результаты работ, которые показывают целесообразность операции при наличии вышеперечисленных факторов [4]. Также обсуждаются минимально допустимые объёмы вмешательства на протоках, печени, лимфатическом аппарате и сосудах в зависимости от локализации и распространённости ХК [1, 3, 6].

Большой процент пациентов со специфическими послеоперационными осложнениями указывает на такие нерешенные вопросы, как минимальный безопасный объём остающейся паренхимы печени, варианты предоперационной подготовки и билиарной декомпрессии, необходимость и выбор варианта реконструкции при вмешательстве на протоках и сосудах, его техническое исполнение [1, 6].

Операционный доступ, необходимость срочного морфологического исследования, технические приемы, применение специального оборудования, препаратов и медицинских изделий дополняют список обсуждаемых вопросов при выполнении вмешательств по поводу ХК [1, 3, 6].

Прогноз после резекций при ХК любой локализации, как правило, неблагоприятный, пятилетняя общая выживаемость редко превышает 25-40% [1, 2, 5]. Nagino M указывает на необходимость поиска новых противоопухолевых агентов и схем для дополнительной терапии при ПО [6]. При нерезектабельной опухоли широко используется системная терапия с использованием гемцитабина и препаратов платины. Набирает обороты применение иммунотерапии, а также таргетная терапия при наличии точек приложения. В азиатских центрах широко используется S-1 в комбинации с гемцитабином и/или цисплатином. Схемы с использованием оксалиплатина или иринотекана применяются во второй линии химиотерапии. Внутрипротоковые методы лечения могут быть использованы при местно-распространённых внепечёночных ХК. Для ВПХК может быть применена внутриартериальная терапия. Несмотря на наличие вышеперечисленных опций при нерезектабельной ХК, положительная роль дополнительных методов у операбельных больных с ХК не доказана, за исключением таблетированных форм фторпиримидинов в адьювантом режиме [8, 9]. В настоящее время при

резектабельной ХК стандартным лечением является резекция с последующим назначением пероральных фторпиримидинов: капецитабина или S-1 [8]. Предоперационная терапия изучена в еще меньшей степени. Индукционная терапия направлена на увеличение числа пациентов, которым удастся выполнить резекцию, для этого может применяться как системная терапия, так и локальные/регионарные методы лечения. Описаны успешные комбинации химиотерапии с лучевой или регионарной терапией. Предоперационная же терапия у операбельных больных – удел клинических исследований, результаты ретроспективных работ в настоящее время противоречивы [9].

Немалый опыт хирургического и комбинированного лечения больных с холангиокарциномой в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» и в ФГБУ «РНЦХТ им. Ак. А.М. Гранова» позволил в деталях осветить ряд спорных или малоизученных вопросов при этой нозологии.

Цель исследования

улучшение результатов лечения больных резектабельной холангиокарциномой за счет оптимизации предоперационной подготовки, выбора адекватного объёма 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 неоадьювантной 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 отдалённые результаты в зависимости от локализации холангиокарциномы и ряда факторов прогноза.

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

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

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 бо́льшая 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 внепечёочных 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 ≥ 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 выявленных негативных факторов достоверно ухудшила прогноз. Обосновано применение выявленных факторов и их количества для выбора тактики и подбора дополнительной терапии. Отмечено, что адъювантная терапия при хорошей переносимости улучшила прогноз при ВПХК и ПО. У больных с опухолью ОЖП послеоперационная терапия свою эффективность показала в группе с ≥ 2 факторами негативного прогноза. Также было показано, что при ВПХК с наличием ≥ 2 негативных факторов применение схем химиотерапии (ХТ) на основе гемцитабина обеспечило тенденцию к повышению общей выживаемости (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 подчеркнуто, 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 работы

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 неoadъювантного лечения в группе больных с ВПХК при наличии факторов негативного прогноза. Показана целесообразность адъювантной 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, то есть при наличии не более одного фактора, адъювантная терапия выживаемость не улучшила. Полученные данные позволили сформулировать показания к выбору тактики лечения и объёму вмешательства в зависимости от локализации холангиокарциномы, а также наличия и числа неблагоприятных факторов, что было внедрено в клиническую практику использованы в деятельности онкологического отделения №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) НИИ клинической онкологии имени 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.

Показана предпочтительность чрескожного доступа билиарной декомпрессии при перихилярной опухоли ввиду его лучше переносимости без ухудшения отдаленных результатов по сравнению с эндоскопическим доступом. Полученные результаты 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 у больных с резектабельной холангиокарциномой с признаками механической желтухи, что подтверждено актом внедрения от «20» мая 2024 года.

Результаты диссертационной работы по персонализации лечебно-диагностических подходов у пациентов с холангиокарциномой включены в семинарские занятия и лекционные темы кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Акт внедрения от 15 мая 2024 года).

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 клиничко-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.

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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия». Область науки: 3. Медицинские науки. Группа научных специальностей: 3.1. Клиническая медицина. 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.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность представленных в диссертации данных подкреплена репрезентативным клиническим материалом, длительным периодом наблюдения, современными методами статистического анализа, который был проведен с использованием программ SPSS версии 21 и GraphpadPrism 6.

Показатели общей выживаемости 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 Соx-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 .

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 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 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 теме диссертации

Материалы диссертационного исследования изложены в полном объеме в 10 публикациях в научных журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

Структура и объем диссертации

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 языке и 344 – на иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение. Классификация

Холангиокарцинома – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия желчных протоков, отмечается рост заболеваемости этим видом опухоли [10, 11]. По локализации различают опухоль внутрипечёчных (20-25%) и внепечёчных желчных протоков. Опухоль проксимальных внепечёчных протоков встречается в 50-60% всех ХК, еще 20-25% составляют дистальные формы ХК, граница между последними проходит месту впадения пузырного протока в гепатикохоледох [12].

Японская группа по изучению рака печени предложила в 2000 году классификацию, основанную на характеристиках роста. Согласно этой классификации, экзофитный или узловой тип соответствует «массообразующему» типу, инфильтрирующий или склерозирующий тип соответствует перидуктально-инфильтрирующему типу, а полипоидный или папиллярный тип соответствует внутрипротоковому типу роста. [13]. Согласно данным Nakanuma Y, при ВПХК чаще встречается массформирующая форма холангиокарциномы – 78%. Склерозирующий и внутрипротоковый типы встречаются значительно реже – у 16% и 6%, соответственно. Внепечёчная ХК чаще представлена инфильтративно-узловой формой (склерозирующей) – 73%, реже - внутрипротоковым папиллярным типом (27%) [14]. Папиллярная форма морфологически представлена внутрипротоковой папиллярной неоплазией с ассоциированным инвазивным раком. Стоит отметить, что согласно классификации ВОЗ 2019 года, папиллярные формы ХК с ассоциированной с инвазивной карциномой рассматриваются в разделе, посвященном доброкачественным опухолям и их предшественникам, но классифицируются как карцинома [15]. Тем не менее, термин «внутрипротоковая форма холангиокарциномы» фигурирует в публикациях солидных авторов и издательств и после 2019 года, например, в многоцентровом исследовании Okayama Study Group of HBP surgery, опубликованном в 2020 году [16] или обзорной работе Banales JM того же года [11].

Гистологически ХК чаще всего представлена аденокарциномой, значительно реже – другими видами рака [11]. Морфологическое деление ВПХК строится на типе клетке-предшественнице, и, соответственно, разделяют ВПХК из клеток мелких протоков и из клеток крупных протоков [15, 17]. Мелкопротоковый рак почти всегда – массобразующий (узловой), при этом типе ВПХК периневральная инвазия и лимфогенное метастазирование развивается в более поздние сроки, чем при крупнопротоковым раке, который чаще представлен перидуктально-инфильтративной или инфильтративной формами [18]. Рак из клеток протоков

мелкого типа чаще развивается на фоне какого-либо заболевания печени – гепатита, цирроза или заболеваний, связанных с нарушением обмена. ХК из клеток крупных протоков чаще развивается на фоне воспалительных заболеваний желчного дерева. Из клеток крупных протоков берет начало внутрипротоковая папиллярная неоплазия, в том числе с развитием инвазивного рака на её фоне [19]. В случае неудачи в распознавании типа ВПХК, что может наблюдаться при низкой дифференцировке опухоли или скудном образце биоптата, может помочь иммуногистохимическое (ИГХ) исследование [20-22].

Также может встречаться смешанная первичная опухоль печени – гепатохолангиокарцинома, при котором в одном опухолевом узле микроскопически и иммуногистохимически встречаются клетки как гепатоцеллюлярного рака, так и ХК [23].

Традиционно для ХК проксимальных отделов используется классификация, предложенная Bismuth H и Corlette MB в конце прошлого века, основанная на протяженности инвазии в проксимальном направлении [24, 25]. При первом типе определяется опухоль печёчного протока, которая не распространяется на конфлюенс, при втором типе опухоль распространяется на конфлюенс без вовлечения желчных протоков второго порядка, при третьем типе опухоль, помимо конфлюенса, инфильтрирует один из долевого протоков с распространением на ветви второго порядка, при четвертом типе инфильтрация распространяется на долевые протоки с поражением секторальных протоков с двух сторон. Несомненно, схема была удобна для хирургов того времени, позволяя прогнозировать возможность операции и ее объем. Она не потеряла актуальность и в настоящее время. Однако схема не учитывает ряд факторов, например – наличие регионарных и отдалённых метастазов, степень поражения магистральных сосудов. Также в классификации Bismuth-Corlette не учитывается распространение опухоли по протоку в дистальном направлении. Стоит отметить, что определенные трудности в интерпретации возникают при наличии анатомических вариантов строения конфлюенса, которые диагностируются достоверно чаще при раке проксимальных желчных протоков по сравнению с пациентами без билиарной патологии [26].

В большей степени этим требованиям соответствует классификация Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Таблица 1), которая, помимо степени вовлечения желчных протоков, отражает вовлечение ВВ и учитывает признаки долевой атрофии печени. Наличие лимфогенных метастазов в этой системе также не нашло отражение, однако классификация позволила прогнозировать их выявление (при T2 частота составила 43%, при T3 - 41%). Стоит отметить, что при T3 ни один пациент не был оперирован, хотя попытка осуществить радикальную резекцию была осуществлена в 20% случаев [27].

Таблица 1 - Классификация Memorial Sloan-Kettering Cancer Center при раке проксимальных внепечёночных желчных протоков

Стадия	Критерии
T1	Опухоль вовлекает конfluence долевых желчных протоков, в том числе в случае одностороннего поражения вплоть до ветвей второго порядка Вовлечение воротной вены или атрофия печени отсутствуют
T2	Опухоль вовлекает конfluence долевых желчных протоков, в том числе с односторонним поражением вплоть до ветвей второго порядка, при этом отмечается ипсилатеральное поражение воротной вены или ипсилатеральная долевая печёночная атрофия
T3	Опухоль вовлекает конfluence долевых желчных протоков с двухсторонним поражением вплоть до ветвей второго порядка; или есть вовлечение протоков с односторонним поражением вплоть до ветвей второго порядка с контралатеральным поражением ветви воротной вены; или есть вовлечение протоков с односторонним поражением вплоть до ветвей второго порядка с контралатеральной долевой атрофией печени; или отмечается поражение основного ствола/двустороннее поражение воротной вены

Классификация Memorial Sloan-Kettering Cancer Center широко используется в разных центрах [28, 29]. Gaspersz MP считает, что нецелесообразно подвергать пациентов с низкой вероятностью успешной операции напрасной лапаротомии [29]. В шкале, прогнозирующей вероятность невозможности выполнить резекцию, учитываются такие параметры, как гипербилирубинемия (более 2 мг/дл), степень вовлечения желчных протоков, вовлечение ВВ или печёночной артерии, подозрение на поражение регионарных лимфатических узлов [30]. Попытка нивелировать недостатки предшествующих классификаций предпринята Европейской гепатопанкреатобилиарной ассоциацией [31]. Она наиболее полноценно учитывает признаки при опухоли проксимальных отделов ВЖП еще на дооперационном этапе, отражая распространение по протокам (B), воротной вене (PV), печёночной артерии (HA), а также размеры опухоли (T). В ней отображены макроскопические формы опухоли (F). Поражение лимфатических узлов (N) и наличие отдалённых метастазов (M) отражены, как в TNM классификации. Не лишним стоит отметить, что категория N основывается на седьмой, а не на восьмой классификации, то есть N1 – поражение регионарных лимфатических узлов независимо от числа пораженных узлов, а N2 – это поражение лимфатических узлов за пределами регионарного метастазирования [32]. Авторы в более поздней работе даже указывают на необходимость отображения сведений о наличии сопутствующего поражения печени (D) и предполагаемого остаточного объема паренхимы печени (V) в случае выполнения резекции печени [33]. Однако эта классификация чрезвычайно громоздка, подчас заключается в

перечислении ряда параметров, а ее прогностическая значимость оспаривается - замечания к статье отражены в работе Nagino M [34]. Классификация, разработанная Wiggers JK, также громоздка, однако ее возможности в прогнозе резектабельности и отдалённых результатов делают ее жизнеспособной [30]. В Японии распространена удобная для применения анатомическая классификация резектабельности, учитывающая билиарный и сосудистый факторы. Оценке подлежат данные КТ, холангиографии, внутривенного УЗи, и результаты морфологического исследования материала, полученного при внутривенной биопсии, в том числе из протоков предположительно остающейся части печени. При резектабельной опухоли возможно выполнение гемигепатэктомии без резекции ВВ или печёночной артерии, при условно-резектабельной опухоли операция возможна в случае осуществления резекции ВВ и/или печёночной артерии. При местно-распространенной опухоли операция невыполнима даже в случае сосудистой резекции [35].

Для внутривенной формы с поражением ворот печени, для которой характерно наличие механической желтухи, предложен термин «воротный тип ВПХК» [36].

Наиболее распространенной и широко применимой, несмотря на известные недостатки, является классификация AJCC, которая на основе лучевых и малоинвазивных методов обследования позволяет установить клиническую, а после операции и морфологического исследования удаленного препарата, и патоморфологическую стадию. Последняя редакция классификации произошла в 2017 году [37].

При ВПХК есть определенная положительная динамика в возможности прогнозировать отдалённые результаты, опираясь на последнюю, восьмую классификацию AJCC [38]. Однако не все разделяют мнение предыдущего исследователя [39]. При внепечёночных же формах ХК не отмечено улучшений со стороны возможности предсказать прогноз заболевания после хирургического этапа лечения, это касается как дистальной локализации [40], так и проксимальной [41].

Категория Т при TNM классификации для дистальной ХК базируется на абсолютной глубине инвазии, выраженной в миллиметрах с пограничными значениями в 5 мм и 12 мм. Для проксимальной холангиокарциномы сохраняется ориентир на инвазию анатомических структур [37]. Примечательно, что перемены в TNM классификации связаны с результатами работ корейских и американских коллег, объектом которой послужили результаты лечения пациентов как с дистальной, так и с проксимальной ХК, но кардинальные изменения коснулись только дистальной локализации [42, 43]. Стоит указать на результаты работы японских коллег, в которой отмечено отсутствие корреляции 8-ой классификации AJCC с прогнозом при дистальной локализации ХК. В исследовании, опубликованном в 2023 году, было показано, что

глубина инвазии в абсолютном значении не отражает прогноз заболевания ($p > 0,5$ как для ОВ, так и для БРВ). И напротив, инвазия субсерозного слоя или поджелудочной железы значительно ухудшает как ОВ (пятилетняя ОВ = 89% против 29%, $p < 0,01$), так и БРВ (пятилетняя БРВ = 89% против 16%, $p < 0,01$). Также авторы отметили, что при T1 (глубина инвазии до 5 мм) инвазия субсерозного слоя или поджелудочной железы выявлена у 56%, а при T2 (инвазия в интервале 5-12 мм) вовлечение в опухоль поджелудочной железы или субсерозного слоя выявлено у 78,6%. Кроме того, авторы отмечают сложности в измерении абсолютной (в мм) инвазии на фоне воспаления, внутрипротоковых папиллярных разрастаниях, после стентирования и проведенной биопсии, в случае полной опухолевой инфильтрации протока. Возможны затруднения и особенности измерения при разных формах роста опухоли особенно при папиллярном внутрипротоковом и инфильтративно-перидуктальном [44]. Есть данные, основанные на анализе морфологических и клинических данных 179 пациентов с дистальной холангиокарциномой, что точками отсчета следует выбрать не 5 и 12 мм, а 3 и 10 мм [45].

1.2. Эпидемиология

Заболеваемость ХК составляет менее 0,6 случаев на 100 000 жителей в год, пятилетняя ОВ после установления диагноза составляет около 5–15% [46, 47]. Однако в эндемичных районах, в первую очередь – на юго-востоке Азии – заболеваемость превышает пороговые значения редкого заболевания, а на северо-востоке Таиланда достигает 85 на 100 тысяч населения, что связано с высокой распространенностью на этой территории таких паразитарных заболеваний, как описторхоз и клонорхоз [48].

Чаще встречается рак проксимального отдела ВЖП (ПО) – в 50-60%, несколько реже – рак дистального отдела ВЖП (20-30%), внутрипечёночная форма диагностируется у 10-20% больных с холангиокарциномой [11]. Рост заболеваемости холангиокарциномой происходит именно за счет внутрипечёночной формы [49, 50]. Это может быть связано как с лучшей распознаваемостью внутрипечёночных форм ХК, так и с ростом фоновых заболеваний печени (гепатиты, жировая дистрофия печени) [11].

Длительное хроническое воспаление, фиброз или цирроз печени являются факторами риска развития ВПХК [51]. Согласно метаанализу 2020 года, конкременты и кисты желчных протоков, вирусные гепатиты и цирроз часто предшествуют выявлению как внутрипечёночной, так и внепечёночной холангиокарциномы. Это помимо широко известных причин развития холангиокарциномы, таких, как паразитарная инвазия или склерозирующий холангит. Не выявлено значимого роста риска развития холангиокарциномы на фоне сахарного диабета или

ожирения, но, как отмечено авторами, широкое распространение таких состояний может вносить определенные коррективы в оценку заболеваемости холангиокарциномой [52]. У большинства пациентов с холангиокарциномой известные факторы риска не определяются [46].

В России заболеваемость ХК проследить крайне сложно ввиду ряда причин. Гепатоцеллюлярный рак и ВПХК стратифицируются одной статистической группой – рак печени, а статистика рака внепечёчных желчных протоков в последнее время не ведется вообще, хотя до 2020 года включительно о распространенности внепечёчных холангиокарцином можно было косвенно судить, так как статистические параметры этого заболевания были объединены со статистикой рака желчного пузыря [53]. И тем не менее, согласно Российской статистике, в 2020 году заболеваемость раком печени (гепатоцеллюлярным раком и ВПХК) составила 6,12 на 100 тысяч населения, а раком желчного пузыря и внепечёчных желчных протоков – 2,42 на 100 тысяч населения [54]. Несмотря на кажущиеся «небольшие» числа заболевших, стоит отметить, по-видимому, много неучтенных случаев заболевания холангиокарциномой. Даже на основании грубых подсчетов можно выявить, что смертность от рака печени в 2020 году в России выше заболеваемости на 1668. То есть у 15% больных диагноз устанавливается уже посмертно. И свою долю в эти показатели, несомненно, вносит ВПХК. Подобных расчетов по раку желчного пузыря и внепечёчным протокам провести невозможно ввиду отсутствия данных по смертности от указанных нозологий в российском реестре [54].

1.3. Клиническая картина. Обследование

Ранние признаки ХК при внутripечёчной локализации отсутствуют или мало специфичны, что объясняет низкую частоту выявления опухоли менее 2 см [55]. Напротив, клинически внепечёчная ХК почти всегда манифестирует механической желтухой, впоследствии зачастую присоединяются признаки холангита, холангиогенных абсцессов. Так, в своей работе Miura F показал, что при опухоли протока дистальной локализации, ограниченной лишь слизистым слоем или фиброзно-мышечной оболочкой, желтуха развивается у большинства пациентов (77,8%). Даже при ограниченной инвазии, затрагивающей только слизистую оболочку, механическая желтуха – не редкость – 40% [56]. Ввиду анатомических предпосылок это также справедливо при так называемой воротной форме ВПХК, в противном случае внутripечёчная форма холангиокарциномы, как правило, асимптомна, пока не достигнет больших размеров [36]. При обследовании по поводу сопутствующей патологии или фонового заболевания могут быть выявлены изменения в анализах крови в виде повышения

активности печёночных ферментов, явления холестаза. По данным лучевых методов обследования, например, в виде ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости в качестве скрининга или появившихся жалоб, в случае внутривенной локализации опухоли определяется узловое образование, в случае внепечёночной холангиокарциномы - явления билиарной гипертензии, что должно насторожить и потребовать назначить дополнительное обследование [46].

Основным методом радикального лечения пациентов локализованным раком желчных протоков является хирургический, но существует много спорных, а порой - нерешенных вопросов. Обсуждаются необходимость дооперационной морфологической верификации, минимальный перечень обследований, необходимость и критерии целесообразности применения методов гипертермии остающейся паренхимы печени, методы и целесообразность билиарной декомпрессии при развитии механической желтухи [47].

При предположении на основании клинических, лабораторных и ультразвуковых данных о наличии опухоли билиарного тракта ряд авторов рекомендует выполнить компьютерную томографию (КТ) с внутривенным контрастированием, что позволяет определить распространенность опухоли, в том числе - выявить признаки вовлечения сосудов [57]. С чувствительностью до 80-90% КТ может определить инвазию соседних органов, помимо распространения на сосуды [58, 59]. Есть мнение, что КТ позволяет уточнить природу стриктуры желчного дерева [59]. КТ высокого разрешения позволяет определить утолщение стенки протока, инвазию печени и окружающих структур [60].

Kuriyama N для предоперационной оценки резектабельности предпочитает выполнять КТ, а степень вовлечения билиарного дерева оценивает с помощью ретроградной холангиографии, внутривенного УЗИ и даже результатов морфологического исследования материала, полученного при внутривенной биопсии, в том числе из протоков предположительно остающейся доли печени. Но, учитывая что в исследовании у семи больных выявлены отдалённые метастазы (12,9%), включая четырех пациентов с метастазами в печени (7,4%), авторы делают резонный вывод о целесообразности выполнения магнитно-резонансной томографии (МРТ) перед операцией, включая применение гепатоспецифичных препаратов для контрастного усиления [35]. Kawano F и соавт также предпочитают КТ для оценки распространённости перед резекцией по поводу ПО [61].

МРТ – еще один метод послойного изображения, а его режим – магнитно-резонансная холангиоанкреатография (МРХПГ) – позволяет более точно выявить степень распространения по билиарному дереву. Метод имеет недостатки – по нему сложнее, чем при КТ, оценить сосудистую инвазию, он менее пригоден для выявления метастатического поражения

лимфатических узлов и брюшины. Применение диффузионно-взвешенного изображения отчасти нивелирует неточности диагностики регионарных и отдалённых метастазов, а применение обоих методов, и КТ, и МРТ, по мнению Mansour JC, должно предсказывать резектабельность опухоли с точностью не менее 75% [57, 62]. В работе Kim Y. изучена роль предоперационного стадирования с помощью КТ и МРТ при внутripечёночной форме ХК. Оказалось, что чувствительность обоих методов в определении лимфогенного метастазирования оказалась сходной - порядка 65%, но специфичность выше при КТ (80,7% против 72,9%, $p=0,01$). Справедливости ради стоит отметить превосходство МРТ в определении внутripечёночной распространенности опухоли по большинству параметров [63]. Ложноотрицательное распознавание множественного поражения печени, как показано в работе Sutton TL с соавторами, при внутripечёночной холангиокарциноме реже было при МРТ (0 против 38%), чем при КТ. Та же тенденция сохранилась при распознавании сателлитов вокруг основного узла [64].

Nagino M. рекомендует выполнять исследование, КТ или МРТ, до билиарной декомпрессии для более четкой визуализации опухоли, когда определению границ опухолевой инвазии не мешают дренажи и сопутствующее воспаление [65].

Чжао А. с соавт. на основе обзора высказываются о более предпочтительном использовании МРТ с внутривенным контрастированием и магниторезонансной холангиографией для более точного внутripечёочного стадирования при ПО [66].

По мнению китайских коллег, КТ органов брюшной полости позволяет корректно оценить степень вовлечения магистральных сосудов [67].

Чувствительность в определении поражения ЛУ по данным КТ составляет 61% [60]. Для определения поражения ЛУ на основе предоперационного послойного лучевого обследования используется ряд признаков: размер более 1 см, накопление контрастного препарата в узле, появление некроза в центре узла, измененная форма, признаки инфильтрации вне узла [68]. Такие же факторы предложены для использования в интерпретации состояния ЛУ в прогностических шкалах [33]. Стоит отметить, что Ruys A.T. с коллегами, сопоставив по результатам морфологического обследования у 147 пациентов линейные размеры ЛУ, пришел к заключению, что несмотря на то, что больший размер ЛУ был связан с большим риском лимфогенного метастазирования, но надежной шкалы или точки отсчета для уверенной интерпретации в отношении метастатического поражения ЛУ найти не удалось. При размере узла по наибольшей оси до 5 мм метастазы встречались в 8%, при размере более 30 мм – в 37%. Попытка использовать в качестве признака короткую ось также не увенчалась успехом. Тем самым авторы предлагают не ориентироваться только на размеры ЛУ в попытке интерпретации

их метастатического поражения, а решение принимать на основе комплексного анализа, используя такие параметры, как форма и наличие некроза [69].

Для предоперационного стадирования ПЭТ/КТ может оказаться полезной в определении внепечёночных узлов. Так, чувствительность метода в определении вовлечения ЛУ составила 71,1% при ХК независимо от локализации. При исследовании чувствительности метода при внутripечёночной ХК этот показатель составил 81,8% [70]. Предложено также использовать параметры ПЭТ/КТ в качестве фактора прогноза [71].

В то же время, исходя из результатов метаанализа по сравнению чувствительности и специфичности МРТ и ПЭТ/КТ в распространённости холангиокарциномы любой локализации, не выявлено преимуществ ПЭТ/КТ в определении внепечёночных метастазов – в том числе поражённых ЛУ – при более высокой специфичности (92% против 69%), чувствительность радиоизотопного метода была ниже и составила только 52% [72].

В работе Adachi T с коллегами ни КТ, ни ПЭТ/КТ не смогли достоверно помочь в определении лимфогенной распространённости заболевания при внутripечёночной локализации опухоли. В исследование включено 225 пациентов с внутripечёночной ХК. Метастатическое поражение ЛУ, как и во многих других подобных исследованиях, оказалось достоверным негативным фактором прогноза ($p=0,007$). Чувствительность КТ составила 50%, а ПЭТ/КТ – 30%. При этом факт увеличения ЛУ по данным обследования при мультифакторном анализе не оказал влияния на выживаемость [73].

Напротив, в ретроспективной работе Lin Y ПЭТ/КТ показал большую эффективность в сравнении со стандартным обследованием как в определении статуса N (точность 86,3% против 73,2%, $p<0,001$), так и статуса M (точность 93,5% против 89,3%, $p=0,023$). Метод позволил улучшить точность предоперационного стадирования с 60,1% до 71,8%, $p<0,001$, и, кроме того, изменил стратегию клинического лечения у 5,8% [74].

В проспективной работе Kim J.Y. с соавт. показано преимущество применения ПЭТ/КТ над стандартным обследованием с использованием КТ/МРТ в точности определения регионарных (75,9% против 60,9%, $p<0,001$) и отдалённых метастазов (88,3% против 78,7%, $p=0,04$). Однако чувствительность методов в определении лимфогенных метастазов оказалась сопоставима: 31,6% против 47,4% ($p>0,1$), а чувствительность в определении отдалённых метастазов, несмотря на достоверное преимущество, оказалось на уровне 58,3% [75].

В метаанализе Lamarca A. также показано, что ПЭТ/КТ может оказаться эффективным при билиарном раке (БР) как в определении лимфогенных (чувствительность 88,4%, специфичность 69,1%), так и отдалённых (85,4% и 89,7% соответственно) метастазов. Однако обращает на себя внимание низкая специфичность в определении метастазов в ЛУ при ВПХК

(48,9%), а также невысокие показатели в определении метастазов в ЛУ при ПО (чувствительность 55,6%, специфичность 63,0%). Также метод высокоэффективен в определении рецидива после резекции [76].

Применение отсроченного сканирования позволило увеличить диагностические возможности стандартного ПЭТ/КТ в распознавании местной распространенности при III-IV стадии по Bismuth-Corlette, а также при II-IV стадиях по AJCC. В распознавании регионарных и отдалённых метастазов добавление отсроченного сканирования преимуществ не имело [77]. Менее изученный метод, МРТ, совмещенная с позитронной эмиссионной томографией, как было показано в работе Pang L, обладает большей точностью в определении местной (72,4% против 58,6%, $p=0,022$) и регионарной распространенности (84,5% против 67,2%, $p=0,002$), чем стандартная ПЭТ/КТ. Однако, отличий в возможности определения отдалённых метастазов между методами не выявлено, $p=0,5$ [78]. Стоит отметить, что ПЭТ/КТ в рекомендациях ESMO (European Society for Medical Oncology) указан в качестве опции при БР у пациентов с высоким риском отдалённого метастазирования или при подозрении на генерализацию заболевания по данным других методов диагностики [79]. Кроме того, согласно рекомендациям EASL-ILCA (European Association for the Study of the Liver - International Liver Cancer Association) 2023 года, ПЭТ/КТ настойчиво рекомендуется выполнять пациентам с внутripечёночной холангиокарциномой, которым планируется хирургическое лечение, как для исключения лимфогенных, так и отдалённых метастазов [80]. В работе отечественных коллег описан нестандартный способ применения ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPI (fibroblast activation protein inhibitor) для дифференциального диагноза между ВПХК и метастазами рака в печени. В итоге метод позволил установить корректный диагноз – рак молочной железы с метастатическим поражением печени – и назначить соответствующее лечение, которое оказалось эффективным в отношении как первичной опухоли, так и метастазов [81].

Предложен ряд прогностических моделей с использованием данных лучевой диагностики. Rhee H на основании ряда параметров МРТ и данных лабораторного обследования предложил дооперационную прогностическую модель при ВПХК. Оказалось, что наличие таких признаков, как поражение ЛУ, инвазия желчных (в том числе внутripечёочных) протоков и множественное поражение печени являются независимыми негативными факторами прогноза, наличие одного из признаков классифицируется как один балл в прогностической шкале. Уровень СА 19-9 более 100 Е/мл также оказался независимым фактором прогноза, при наличии которого присваивается два бала к шкале [82].

Вовлечение ВВ при ПО, определяемое как ее контакт с опухолью на протяжении 180° с помощью предоперационного обследования, не оказало влияние на прогноз. В то время как

вовлечение печёночной артерии или ее даже ее ветви на любой из сторон оказалось значимым ($p < 0,001$) фактором негативного прогноза [83].

Помимо методов лучевой диагностики, предложен ряд методов для исключения или предположения лимфогенного метастазирования. Adachi T с коллегами при ВПХК предлагают косвенно ориентироваться на уровень опухолевого маркера СА 19-9 – при превышении 200 Е/мл частота метастатического поражения забрюшинных узлов диагностировалась у 68%, хотя надежным это метод, конечно, назвать нельзя [73]. Предоперационное исследование D-димера и СА 19-9 позволило достоверно предсказать как вероятность лимфогенных метастазов ($p < 0,001$), так и прогноз ($p < 0,001$) при внутripечёночной локализации [84].

Эндоскопическое исследование протоков и внутripротоковая ультрасонография могут оказаться полезными как в дифференциальной диагностике небольших стриктур, так и в определении их протяженности для планирования операции [85].

Есть сторонники рутинной лапароскопии при ХК, особенно при проксимальной локализации. В исследовании Wiggers JK стадирующая лапароскопия выполнена подавляющему числу пациентов ($n = 399$ из 566) с внепечёночной холангиокарциномой, 65 пациентов были признаны неоперабельными (16,3%), чаще всего ($n=56$) из-за отдалённых метастазов [30]. Стадирующая лапароскопия при ПО, по мнению Bird с соавторами, является неадекватным методом для определения местной инвазии, однако лапароскопия целесообразна для исключения метастазов по брюшине. В работе Bird у 27,2% больных (в 31 случае из 114) удалось избежать напрасной лапаротомии, опираясь на данные лапароскопического исследования. При отсутствии метастазов выполняется лапаротомия уже для оценки локального статуса. На этом этапе операция также может ограничиться диагностическим характером – в исследовании таких оказалось 18, то есть еще треть – но авторы считают, что в сомнительных случаях местного распространения и при отсутствии метастазов необходимо оценить резектабельность во время лапаротомии [86].

В метаанализе Coelen RJ с коллегами показали, что до 25% подвергаются напрасной лапаротомии при ПО, что можно было бы избежать, выполнив диагностическую лапароскопию. Но авторы также ссылаются на низкую чувствительность стадирующей лапароскопии в определении нерезектабельности по любым причинам (52%). Несколько выше она при выявлении метастазов по брюшине – 81%. Стоит отметить, что частота выполнения диагностической лапароскопии варьировал от 6,4% до 45,0 % от исследования к исследованию, медиана составила 24,4 %. При этом после 2010 года частота выполнения лапароскопии стала еще ниже – 18,6%. Авторы справедливо считают, что стадирующая лапароскопия должна быть применена в день предполагаемой операции, но отметили, что это условие соблюдается не во

всех анализируемых работах ввиду логистических и организационных причин. Низкая чувствительность в предсказании нерезектабельности, наличие в анализируемых статьях пациентов с другими нозологиями и разные критерии отбора пациентов на диагностическую лапароскопию в зависимости от предпочтений исследователей не позволили авторам настойчиво рекомендовать лапароскопическое диагностическое вмешательство широко. Улучшение возможностей лучевых методов диагностики также снижает необходимость этой процедуры, а ее роль может быть определена в проспективных исследованиях [87]. Такой подход, с одной стороны, может снизить число эксплоративных лапаротомий. Опираясь на иные источники литературы, предложение следует считать спорным. В работе Като показано, что на 266 лапаротомий, выполненных пациентам с билиарными опухолями, лишь 17 закончились пробными лапаротомиями (6,3%). Метастазы по брюшине выявлены у 10 пациентов (3,8%), в забрюшинных ЛУ – у 6 (2,3%). В одном случае выявлено местное распространение, не позволившее выполнить предполагаемый объем вмешательства. То есть диагностическая лапароскопия в рутинном исполнении позволила бы выявить противопоказания к операции менее чем у четырех процентов пациентов, в то время как другие 96% получили бы лишнее инвазивное вмешательство [88]. В работе Nakayama Т причиной отказа к продолжению операции по поводу ВПХК чаще явилось обнаружение метастазов в забрюшинных лимфатических узлах (15,6%), чем выявление метастазов по брюшине (5,2%) [89]. Как отмечено в национальных рекомендациях Италии при ВПХК диагностическая лапароскопия целесообразна при сомнении в резектабельности, следует учитывать уровень маркера СА 19-9, наличие мультифокального поражения печени, признаки сосудистой инвазии или подозрение на имплантационные метастазы по данным лучевых методов диагностики. При заведомо операбельном случае лапароскопия нецелесообразна [90]. Опираясь на опыт Li J, стоит отметить невысокий уровень канцероматоза при ПО – 6,25% [91]. Еще в работе 2011 года показано, что стадирующая лапароскопия при опухоли проксимальных отделов внепечёночных желчных протоков, несомненно, необходима в сомнительных случаях, однако преимущество ее рутинного применения не столь очевидно на фоне все возрастающих возможностей малоинвазивных методов обследования [92]. Что касается пациентов с пораженными забрюшинными лимфатическими узлами, то для их выявления необходима более сложная манипуляция – лапароскопическая забрюшинная лимфаденэктомия или даже лимфодиссекция, ее вряд ли стоит называть рутинной и широко рекомендовать всем больным - кандидатам на хирургическое лечение – без веских на то причин. Кроме того, есть данные, что поражение забрюшинного лимфоколлектора не является абсолютным противопоказанием к продолжению операции при внепечёночной холангиокарциноме, так как отдалённые результаты в случае

выполнения резекции сопоставимы результатами хирургического лечения в группе больных с регионарными метастазами – медиана продолжительности жизни 33,7 месяца против 36 месяцев [93].

В работе 2019 года отмечено, что при БР лишь при опухоли желчного пузыря есть смысл рутинно применять стадирующую лапароскопию, особенно при наличии факторов неблагоприятного прогноза (увеличение СА 19-9, снижение уровня сывороточного альбумина) [94].

1.4. Предоперационная подготовка

При ВПХК, не осложненной билиарной гипертензией, достаточным считается остаточный объем паренхимы печени (FRLV – future remnant liver volum) 25% при отсутствии цирроза и 40% при наличии цирроза печени [95]. Существует мнение, что в отсутствии цирроза или фиброза безопасным является доля остаточного объема паренхимы печени не менее 40%, или соотношение ремнанта печени к массе тела не менее 0,8 [96]. При недостаточном объеме остающейся паренхимы печени необходимо воспользоваться методами редукции кровотока в ВВ на стороне большего поражения. Чаще всего применяется эмболизация ветвей ВВ, этот метод уже является рутинным, в работе 2011 года японских коллег частота его применения составила 14% при ВПХК [36]. При недостаточной гипертрофии остающейся паренхимы печени в случае эмболизации ветвей ВВ возможно дополнительно выполнить эмболизацию печёночной вены на стороне поражения. Было показано, что последовательное применение методов обладает рядом преимуществ. Скорость прироста остающейся части печени был одинаковым в обеих группах, и, как правило, первого этапа – эмболизации ветвей ВВ – было достаточно. Соответственно, эмболизация печёночной вены выполнялась не всем пациентам, а при необходимости ($n = 4$ из 20). Также последовательная методика более безопасна в плане развития тромбоза ВВ (5% против 37,5%) [97]. Напротив, в обзорной работе Neil J с соавторами показано, что применение сочетанной одномоментной печёочно-воротной венозной эмболизации не сопровождалось серьезными осложнениями после манипуляции, а печёочная недостаточность развилась у 5% пациентов после резекции печени. Летальность также составила 5%, осложнения после резекции отмечены у 68%, причем 21% - третьей степени и выше [98]. В представленные выше две работы были включены пациенты преимущественно с метастазами рака толстой кишки в печени. В исследовании же Носquelet А изучены результаты двенадцати пациентов с проксимальной внепечёночной холангиокарциномой, всем выполнено эндоскопическое или чрескожное дренирование, половине пациентов проведена стандартная

воротная эмболизация на стороне большего поражения, остальным шести осуществлена портокавальная эмболизация. После манипуляции осложнений не выявлено. Авторы отмечают существенное преимущество комбинированной методики в виде увеличения скорости гипертрофии в 1,6 раза ($p=0,016$) и, соответственно, конечного объема остающейся паренхимы печени ($p=0,0017$). Осложнения после процедуры отсутствовали, прооперировать удалось четверо пациентов в группе портокавальной эмболизации, в группе сравнения резекция осуществлена пяти больным. Стоит отметить высокую летальность после резекции – два летальных случая, оба в контрольной группе [99].

Для гипертрофии остающейся паренхимы печени, помимо портальной эмболизации, возможно применение двухэтапной резекции печени – Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy (ALPPS), создается впечатление о целесообразности ее применения только у тщательно отобранных пациентов с ВПХК [100, 101]. Ввиду того, что это уже непосредственно хирургический этап, об этом методе подробнее будет рассказано в соответствующем разделе. Стоит лишь отметить крайне высокий риск развития осложнений и летальных исходов при ALPPS, особенно при ПО [101, 102]. Однако, существуют его малоинвазивные, чрескожные аналоги, о которых нельзя не упомянуть. Группой российских авторов на достаточном собственном клиническом материале ($n = 29$) показано, что малоинвазивный вариант «двустадийной резекции» ($n = 18$) с воротной эмболизацией и обработкой будущей линии резекции с помощью радиочастотной абляции – percutaneous radiofrequency-assisted liver partition with portal vein embolization in staged liver resection (PRALPPS) не уступает традиционной воротной эмболизации (включено 11 пациентов) в безопасности, но при этом скорость гипертрофии остающейся части печени в исследуемой группе превысила таковую в контрольной ($p = 0,039$) [103].

Предоперационное дренирование желчного дерева – вопрос спорный, обсуждается как целесообразность, так и метод дренирования перед предполагаемой операцией в зависимости от локализации опухоли и ряда других параметров. В работе Murakami Y с коллегами 2011 года при ВПХК половина пациентов (47,3%) рутинно подверглась предоперационному дренированию в случае развитии механической желтухи, в два раза чаще осуществляли чрескожное дренирование [36]. В работе Д.А. Гранова также указано, что перед планированием радикальной операции необходимо стремиться, помимо купирования клиники холангита, если не к нормализации билирубинемии, то, как минимум, к снижению показателей общего билирубина в сыворотке крови до приемлемых значений (50-60 мкмоль/л). Кроме того, это также позволяет эффективно и безопасно провести внутриартериальную химиоинфузию и химиоэмболизацию [104].

При ПО, как правило, обсуждаются оба вопроса в комплексе: необходимость и дренирования, и применения методов гипертрофии остающейся паренхимы печени. Некоторые, в первую очередь, японские коллеги рекомендуют выполнять декомпрессию желчного дерева всем пациентам, которым планируется обширная резекция печени, отдавая предпочтение эндоскопическому дренированию, а также эмболизацию ветвей ВВ при предполагаемом объеме остающейся паренхимы печени менее 40-50%, то есть практически всем пациентам с преимущественным правосторонним расположением опухоли без признаков атрофии правой доли печени. Авторами подчеркивается, что для окончательного выбора тактики предоперационной подготовки необходимо ориентироваться как на функцию печени, так и на ее остающийся объем. Стандартными процедурами для изучения этих показателей являются КТ- волюмометрия и тест с индоцианин зеленым [65]. Существуют другие методы оценки функции печени, в том числе именно тех сегментов печени, которые планируется оставить. Нами были проанализированы возможности МР-волюмометрия в сочетании с изучением скорости элиминации гадооксетовой кислоты, которая использовалась в качестве внутривенного усиления у восемнадцати пациентов с ПО. Полученные результаты оказались сопоставимы с результатами гепатосцинтиграфии, а именно со скоростью выведения ^{99m}Tc -меброфенина у этих же пациентов. Оказалось, что оба метода могут быть использованы при планировании обширных операций у пациентов с ПО [105].

С другой стороны, в южнокорейской работе отмечено, что даже при таком значении предполагаемого остающегося объема паренхимы печени, как 30% и меньше, портовонозная эмболизация, выполненная 8 пациентам из 33, не оказала влияния ни на частоту развития пострезекционной печёночной недостаточности (ПРПН), ни на скорость пострезекционной гипертрофии, ни на результаты тестов по изучению функции печени после резекции. Стоит отметить, что в исследовании были также включены пациенты с предполагаемым остаточным объемом менее 20% [106]. В работе Olthof РВ, напротив, предполагаемый объем паренхимы печени менее 30% оказался достоверным фактором увеличения риска печёночной недостаточности наряду с такими факторами, как механическая желтуха и холангит, а также, дополнительно, не купированная гипербилирубинемия выше 50 мкмоль/л на момент резекции. Авторами сделано заключение, что прогноз развития ПРПН, и, соответственно, необходимость в эмболизации воротной вены (ЭВВ), должны опираться на ряд факторов [107]. Kawano F рутинно выполняет ЭВВ при FRLV 40% и меньше у больных с ПО [61].

Yokoyma Y с соавторами изучил ряд таких факторов, независимо влияющих на риск развития ПРПН у 585 пациентов, перенесших обширную гепатэктомию с резекцией ВЖП. ПРПН развилась у 33% больных. Было выявлено, что результат уравнения, в котором уровень

клиренса индоцианина зеленого умножается на предположительно остающийся объем паренхимы печени (ICGK-F), является значимым предиктором риска развития ПРПН, который можно определить до резекции, в отличие от таких факторов, как время операции и уровень кровопотери. Расширение объема до гепатопанкреатодуоденальной резекции также увеличило риск развития ПРПН. При значении ICGK-F более 0,5 риск развития достоверно ниже ($p < 0,001$), чем при более низком показателе этого фактора. Более того, на основании того, что при ICGK-F более 0,5, но менее 0,8 отмечены случаи ПРПН, в том числе с летальным исходом, именно это значение ICGK-F – 0,8 – авторы предлагают брать в качестве ориентира для безопасной резекции печени при ПО [108]. Последний фактор, по мнению Nagino M, косвенно указывает на целесообразность воротной эмболизации при предполагаемом остающемся объеме паренхимы печени менее 50% [65].

Группа западных коллег отметила превосходные результаты японских хирургов, отметив, что более широкое, до 60%, применение методов редукции кровотока перед резекционным этапом является, по видимому, одним из основных факторов низкой летальности в азиатских центрах, которая составляет около 2%. Для сравнения авторы приводят данные о том, что частота ЭВВ в западных странах варьирует от 6% до 24% [109].

В работе Wiggers JK отмечено, что при адекватном объеме паренхимы печени в осуществлении ЭВВ и в предоперационном дренировании нет необходимости, летальности в группе из 33 пациентов без декомпрессии и достаточным объемом паренхимы печени не было. Но в работе также указано, что лишь у десяти из этих 33 больных без декомпрессии была механическая желтуха, а адекватный объем при отсутствии декомпрессии авторы указывают как 50% - в противном случае риск летального исхода возрастает почти в три раза ($OR = 2,9$) [110].

Есть более категоричные противники рутинного применения как методов дренирования, так и методов редукции кровотока по системе ВВ при ПО, объясняя свое мнение риском развития осложнений самих процедур, а также увеличением частоты осложнений пострезекционного периода. В работе Giuliani F с коллегами из Италии послеоперационные осложнения достоверно выше встречались у пациентов с предоперационным дренированием, чем без декомпрессии (65,5% против 54,0%, соответственно, $p = 0,006$), однако летальность в обеих группах достоверно не отличалась (7,1% против 9,7%, $p = 0,271$). В исследование включено 639 больных с ПО. Показаниями к эмболизации ветвей ВВ, в зависимости от центра, был предполагаемый объем остающейся паренхимы печени не менее 35% - 45%. Перед операцией дренировали желчные протоки 441 пациенту (69,0%). Общая частота неудач после первого дренирования составила 43,3%, причинами явились гнойно-септические осложнения у

67 больных (42,4%), необходимость в дополнительном дренировании у 68 больных (43,0%), панкреатит у 16 пациентов (10,1%) и гемобилия у 7 пациентов (4,5%). Частота неудач после эндоскопического (47,5%) и чрескожного дренирования (38,9%) достоверно не отличались, отмечена тенденция в увеличении риска неудач в эндоскопической группе ($p = 0,098$). Сами авторы отмечают, что несостоятельность первого предоперационного билиарного дренирования была независимым фактором риска развития пострезекционных осложнений после правосторонней ($p = 0,04$) и левосторонней гепатэктомии ($p = 0,0941$), а также летальности после правосторонней гепатэктомии ($p = 0,042$). Тип предоперационного билиарного дренирования (чрескожный или эндоскопический) не оказал значимого влияния на риск смерти в пострезекционном периоде [111].

Любопытное наблюдение сделали французские исследователи. Авторами отмечены различия влияния предоперационного дренирования в зависимости от стороны поражения. Включено 366 пациентов с холангиокарциномой проксимальной локализации, половине больных ($n = 180$) была выполнена декомпрессия желчного дерева. Несколько чаще выполнялись чрескожные манипуляции (57,9%), эндоскопические вмешательства осуществлены у 34,8% пациентов. Части пациентов (7,3%) выполнены оба вмешательства. Авторами отмечен приемлемый уровень осложнений желчевыводящих процедур – 32,7%, наиболее часто - холангит (25,4%). Всем пациентам выполнены обширные резекции печени с резекцией желчных протоков, в 23% случаев – с резекцией ВВ. Осложнения после операции развились в 68,6% случаев, серьезные осложнения – у четверти пациентов (27,6%). Летальность составила 10,7% ($n=39$). Оказалось, что предоперационное дренирование позволило достоверно снизить послеоперационную летальность (8,9% против 22,0%, $p=0,013$) при выполнении обширной правосторонней резекции печени. Особенно это заметно в группе высоким уровнем общего билирубина в сыворотке крови - более 50 мкмоль/л ($p=0,002$). Напротив, в случае выполнения обширной левосторонней резекции дооперационное дренирование послеоперационная летальность достоверно выросла (10% против 3,9%, $p=0,035$). Авторы вполне логично объясняют это разным спектром осложнений, приведших к летальному исходу, в зависимости от стороны выполненной операции. При левосторонней гемигепатэктомии в группе с предоперационным дренированием ($n = 79$) преобладали септические фатальные осложнения - 6% ($n = 5$), среди пациентов без предварительного дренирования ($n = 103$) летальности от подобных осложнений не отмечено. В группе с правосторонней локализацией в спектре осложнений преобладала печёночная недостаточность ($n = 17$), при этом в группе с предоперационным дренированием летальность составила 4% ($n = 4$), а в группе без дренирования – 16% ($n = 11$). Стоит отметить, что среди всех пациентов лишь у 70,8% больных

была механическая желтуха, а холангит отмечен у 6,8%. При этом дренирование достоверно чаще выполнялось при клинике холангита (10% против 3,8%, $p=0,03$) и клинике механической желтухи (85,6% против 56,5%, $p<0,001$), то есть у пациентов, изначально скомпрометированных по инфекционным осложнениям и риску печёночной недостаточности. Обращает на себя внимание крайне высокий риск послеоперационной летальности в случае правосторонней обширной резекции и предоперационном уровне общего билирубина более 200 мкмоль/л – выше 30% в группе дренирования и 35% в группе без предварительного дренирования желчного дерева. При левосторонней локализации вне зависимости от проведенной декомпрессии летальность не превысила 5% [112].

Наконец, в метаанализе за 2020 год, в которое было включено 1860 пациентов с ПО, выявлено, что предоперационное дренирование, выполненное 1085 пациентам, не увеличило уровень послеоперационной летальности ($p = 0,52$). С одной стороны в группе без дренирования реже (ОР 0,67, $p = 0,0009$) развивались осложнения, в том числе – желчеистечение (ОР 0,58, $p = 0,04$), инфекционные осложнения (ОР 0,31, $p < 0,00001$) и холангит (ОР 0,18, $p = 0,0007$), с другой - в группе без дренирования достоверно чаще развивалась ПРПН (ОР 3,09, $p = 0,03$) [113].

Вполне логично выглядит заключение ранее упомянутого Nagino M, что применяемые в японских высокопотоковых центрах критерии для дренирования желчных протоков и ЭВВ перед осуществлением операции объясняют более низкую, на уровне 2% против 10% и выше, послеоперационную летальность по сравнению с западными центрами [65]. Аналогичной тактике придерживаются коллеги из Китая: дренирование осуществляют при уровне билирубина более 86 мкмоль/л, а портовенозную эмболизацию выполняют при прогнозируемой остающейся паренхиме печени менее 50% [114].

Еще один спорный вопрос – выбор метода дренирования у пациентов с холангиокарциномой, осложненной механической желтухой. В единственном рандомизированном европейском исследовании по сравнению безопасности и эффективности ретроградного и антеградного методов дренирования желчного дерева при проксимальной холангиокарциноме набор пациентов был прекращен в связи с высоким уровнем (41%, $n = 11$) летальности в группе антеградного доступа, причем в трех случаях летальность была обусловлена непосредственно самой процедурой желчеотведения. Удалось набрать по 27 пациентов в каждую группу, в группе ретроградного эндоскопического дренирования летальность составила 11% ($n = 3$). Удивляет факт более низкой частоты развития холангита после ретроградного дренирования – 37% против 59% в группе чрескожных процедур, но разница недостоверна, $p = 0,1$. При этом обращает на себя внимание, что больше, чем половине

пациентов в группе эндоскопического вмешательства потребовалось в последствии чрескожное (56%, $n = 15$), обратная же ситуация, когда возникла необходимость в эндоскопическом вмешательстве после неудачи чрескожного, развилась только в одном случае [115].

В ранее цитированной работе итальянских коллег было отмечено, что тип предоперационного билиарного дренирования (чрескожный или эндоскопический) не оказал значимого влияния на риск смерти в пострезекционном периоде [111].

В мета-анализе 2022 года бельгийских авторов, в который включено одиннадцать статей, осуществлен анализ результатов дренирования 1417 пациентов, 784 больному выполнены эндоскопические процедуры, 633 – чрескожные. Шанс достичь успеха был в 3,5 раза выше в группе с чрескожными вмешательствами (95% ДИ 2,05-5,97), в то время как риск холангита выше в группе с эндоскопическими процедурами: ОР 1,7 (ДИ 0,92–3,08). Пациенты, перенесшие эндоскопическое дренирование в 11,50 раз чаще подвергались повторному вмешательству (95% ДИ 3,51–37,70). Методы оказались сопоставимы по риску развития панкреатита, кровотечения, и частоты дислокации дренажа. Авторы делают выводы, что чрескожные методы дренирования предпочтительнее ввиду меньшего числа осложнений и значительно более редкой вероятности необходимости в редренировании опухолевой стриктуры [116].

Мета-анализ, который был опубликован Tang Z с коллегами в 2017 году по результатам лечения 912 пациентов, показал, что чрескожная манипуляция выгодно отличается по непосредственным результатам: риск развития постманипуляционного холангита меньше ($p < 0,00001$), ниже риск развития панкреатита ($p = 0,003$), процент успешных процедур выше ($p < 0,0001$), риск кровотечения такой же ($p = 0,59$). Отрицательной стороной авторы считают возможность имплантационного метастазирования, которое встречается почти у двух процентов пациентов после чрескожных процедур (1,9%) [117].

Японские коллеги предпочитают стентирование остающейся паренхимы печени [35, 61].

В работе Францева Д.Ю. отдается предпочтение чрескожным манипуляциям при высоком опухолевом блоке желчного дерева. Автор объясняет это, в первую очередь, большей частотой удачной первичной процедуры при антеградном вмешательстве, так как ретроградное вмешательство при высокой и протяженной опухолевой стриктуре выполнимо у половины больных. Также у интервенционного радиолога больше возможностей для контроля за дренажем, установленным чрескожно. При развитии осложнений, связанных с нарушением проходимости дренажа и, как следствие, холангитом, дополнительные вмешательства в виде санации желчного дерева, коррекции или замены дренажа отличаются лучшей воспроизводимостью и прогнозируемыми результатами [118]. В метаанализе коллег из Китая,

которые изучили результаты билиарной декомпрессии более чем у 10000 пациентов со злокачественными стриктурами любого уровня, показано, что риск холангита (ОР 0,48; 95% ДИ 0,31 - 0,74) и панкреатита (ОР 0,16; 95% ДИ 0,05 - 0,52) ниже в группе чрескожных вмешательств. Авторы это связывают с тем, что при эндоскопических процедурах разрушается сфинктерный аппарат с последующим сообщением просвета двенадцатиперстной кишки с желчным деревом, а также с большей частотой незавершенных процедур при ретроградном эндоскопическом вмешательстве. Минусами чрескожного вмешательства были более высокая частота кровотечения и миграции катетера [119].

В работе японских авторов 2017 года по изучению результатов хирургического лечения 320 пациентов с проксимальными опухолями внепечёчных протоков отмечено, что в группе чрескожного дренирования ($n = 168$) оказалась хуже выживаемость (пятилетняя ОВ 44,3% против 37%, $p = 0,019$), чаще выявлялись метастазы по брюшине. Частота имплантационных метастазов достигла 3,6%. Справедливости ради стоит отметить, что в группе чрескожных вмешательств выявлена большая распространенность (Bismuth IV - 54,2% против 39,5%, $p = 0,009$), также в этой группе было больше пациентов с набором до 2007 г (67,3% против 12,5%, $p < 0,001$). Однако худший прогноз в группе чрескожных процедур сохранился и при многофакторном анализе ($p = 0,011$), а также после псевдорандомизации при сравнении результатов в сопоставимых группах по 71 пациенту в каждой группе ($p = 0,018$). Стоит отметить сходный уровень времени до прогрессирования между группами ($p = 0,413$) [120]. С другой стороны, при изучении результатов двуцентрового исследования, в которое включено 245 пациентов, которым выполнены резекции по поводу ПО, не выявлено отрицательного влияния чрескожного доступа. Среди 88 пациентов, которым выполнены чрескожные процедуры, метастазы по брюшине выявлены у трех пациентов (3,4%) против четырех (2,7%) в группе с эндоскопическим дренированием ($n = 157$), $p = 0,71$. Ни в одном случае не было выявлено имплантационного метастаза по ходу чрескожно установленного дренажа при дальнейшем наблюдении. ОВ одной группы достоверно не отличалась от ОВ другой (межианы ОВ составили 35 и 41 месяц, соответственно, $p = 0,26$) [121].

Согласно консенсусу российских коллег, при опухоли проксимальной локализации у операбельных пациентов следует отдавать предпочтение чрескожным процедурам, однако стоит опираться на оснащенность и опыт клиники, при ограниченном опухолевом распространении в некоторых случаях допустимо эндоскопическое дренирование [122].

В работе российских коллег отмечен высокий риск летальных осложнений ЭБД при нерезектабельной ПО (12%), несмотря на то, что у всех пациентов удалось установить стенты эндоскопическим путем и добиться адекватного желчеоттока. При этом две трети пациентов в

исследовании – больные с I-II типами опухоли по Bismuth, в реальной практической практике частота таких стриктур, особенно у неоперабельных больных, на порядок ниже [123].

При установленном диагнозе «рак общего желчного протока» возможно выполнение операции без предварительного дренирования при соблюдении ряда условий: отсутствие клиники холангита, уровень общего билирубина не более 10 г/дл (170 мкмоль/л). Для предоперационного дренирования возможны антеградные и ретроградные доступы, как правило, в последнее время предпочтение отдается эндоскопическому [124].

В работе Chen Z было показано негативное влияние предоперационного дренирования ($n = 71$) на отдалённые результаты при дистальной холангиокарциноме, которым выполнена ПДР (медиана ОВ 25 против 29, $p = 0,033$). Чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС) была выполнена 64 больным, эндоскопическое вмешательство – семи [125].

Miller CS с соавторами в метаанализе показал преимущество использования ультразвукового контроля при эндоскопическом дренировании в сравнении со стандартным ретроградным эндоскопическим дренированием и чрескожным у пациентов, которым не удалось на первом этапе адекватно выполнить стандартную ретроградную эндоскопическую процедуру [126]. Согласно российскому консенсусу по вопросам диагностики и лечения больных с синдромом механической желтухи, при дистальном блоке желчного дерева возможно выполнение как эндоскопических, так и чрескожных процедур [122].

Как упоминалось выше, наличие холангита – важный фактор, предсказывающий высокий риск послеоперационных осложнений и увеличивающий риск летального исхода в четыре раза [110]. По мнению японских авторов, для разрешения холангита, помимо адекватной декомпрессии билиарного дерева, важное значение имеет корректная антибактериальная терапия. Makino K с коллегами считают, что бактериологическое исследование желчи на дооперационном этапе позволяет правильно ее подобрать и продолжить в интраоперационном и послеоперационном периоде. Стоит отметить, что все пациенты с желтухой даже без холангита были подвергнуты декомпрессии. А операция осуществлялась только после купирования холангита при нормальных показателях общего анализа крови и С-реактивного белка, а также без клинических признаков воспаления по завершению антибактериальной терапии. Тем не менее, несмотря на строгое соблюдение протокола, инфекционные осложнения развились более чем у половины больных (69,4%), при этом около 50% по результатам микробиологического посева из очага воспаления определяется тот же микроорганизм, что определялся в культуре желчи до операции. При сопоставлении же результатов бактериологического исследования культуры желчи в послеоперационном периоде совпадение с микроорганизмом в культуре очага воспаления варьировало от 75 до 100% [127].

Помимо вышеописанных методов подготовки пациентов, также обсуждается роль предоперационной нутритивной поддержки и дозированной физической нагрузки перед обширными операциями на гепатопанкреатобилиарной зоне. Несмотря на отсутствие значимого отличия в частоте развития послеоперационных осложнений между группами сравнения, при предоперационной подготовке у пациентов увеличилось содержание альбумина за время ожидания операции, а послеоперационный койко-день (медиана) значимо уменьшился с 30 дней в группе сравнения до 23 дней в изучаемой группе, $p = 0,045$ [128].

1.5. Морфологическая дооперационная верификация

При планировании хирургического вмешательства морфологическое подтверждение диагноза при ХК не является обязательным условием, но оно может потребоваться в сомнительных случаях, а также обязательно при планировании предоперационного лечения [79, 80]. Есть мнение, что молекулярно-биологические маркеры опухоли могут повлиять на отбор пациентов на резекцию при внепечёночной ХК [129]. Узел ВПХК, как правило, легко доступен для морфологической верификации путем чрескожной биопсии [130]. Противоположная ситуация наблюдается при локализации опухоли во внепечёночных протоках: с целью выяснения природы стриктуры в этом случае, когда отсутствует субстрат для чрескожной пункции, возможна внутриспросветная биопсия под рентгенологическим или эндоскопическим контролем [61]. Важно отметить, что трансперитонеальных биопсий следует избегать, если в будущем рассматривается трансплантация печени, ввиду риска «обсеменения» пункционного канала опухолевыми клетками и реализации имплантационного метастазирования в последующем, при проведении иммуносупрессии [131]. Информативность цитологического исследования при внутриспросветной «браш» биопсии достижима не более чем у половины пациентов, щипцовая биопсия в сочетании «браш» биопсией – у 70% [132].

Увеличить чувствительность морфологических методов позволяет метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in-situ* hybridization, FISH), направленный на поиск делеции гена *p16*, но его применение широко не распространено [133]. Также можно выполнить тонкоигольную аспирацию под контролем эндоскопического УЗИ с минимальным риском развития имплантационного метастазирования по ходу пункционного канала, если результаты биопсии под контролем эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) сомнительны [134, 135].

Как сказано выше, предоперационное морфологическое подтверждение при ВПХК рутинно не требуется, однако надо исключить опухоли, метастазы в печени которой могут быть

приняты за первичную опухоль печени. Для этого осуществляется послойное (КТ, МРТ, их комбинации) исследование трех зон, маммография у женщин, а также эндоскопическое исследование верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта [136].

Симулировать картину опухоли проксимальных отделов ВЖП может много заболеваний и состояний: гнойный холангит, IgG4 холангит, синдром Миризи [137]. Стоит отметить, что в работах, придерживающихся протокола Mayo, до 15% больных опухоль морфологически не подтверждена ни на этапе обследования, ни при изучении удаленного препарата, а в последующем у пациентов отсутствуют признаки прогрессирования опухоли [138]. В работе Wiggers JK с коллегами подвергли анализу 287 пациентов, среди которых дооперационное морфологическое подтверждение диагноза было получено лишь у 20%. Всем больным была осуществлена обширная резекция печени в комбинации с резекцией желчных протоков, частота отсутствия злокачественной опухоли при окончательном патоморфологическом исследовании достиг 8% (n = 23), еще два процента (n = 6) составили пациенты с другими злокачественными опухолями. Стоит учесть, что такие объемы операции сопровождаются высокой летальностью – в цитируемой работе она составила 14% в общей группе, один летальный исход отмечен в группе пациентов с доброкачественной стриктурой (4,3%, n = 1 из 23) [110].

1.6. Результаты хирургического этапа при внутрипечёночной холангиокарциноме

Основной вид лечения операбельных больных ВПХК – хирургический, при этом могут выполняться резекции печени различного объема, если это позволяет добиться свободного от опухоли края резекции [136]. В обзорной работе, опубликованной испанскими коллегами в 2023 году, было резюмировано, что оптимальным выбором при технически резектабельной ВПХК является резекция. Трансплантация - вариант для отобранных пациентов, а методы локальной деструкции является относительной альтернативой резекции. Регионарная терапия может рассматриваться при местно-распространенных опухолях, а также у пациентов с небольшими узлами (2-3 см), но при наличии фонового заболевания печени (цирроз) [139]. Ние JJ отметил, что трансплантации печени при ВПХК редко рассматриваются как альтернатива резекции печени. В ретроспективной работе показано, что в сходных прогностических группах отдалённые результаты после резекции печени и трансплантации сопоставимы, пятилетняя ОВ составила чуть более 30% в каждой группе [140]. Sapisochin G с коллегами считают кандидатами на трансплантацию пациентов с солитарной опухолью до 2 см включительно на фоне цирроза. Также, по мнению авторов, трансплантация возможна у тщательно отобранных

пациентов с местно-распространенной ВПХК после успешной предоперационной терапии при отсутствии признаков прогрессирования на протяжении не менее шести месяцев [141]. Wong M также допускает возможность трансплантации при локальном распространении и даже в случае наличия метастазов в регионарных ЛУ, но при соблюдении ряда условий: отсутствие отдалённых метастазов, размер опухоли не более 8 см, успешная индукционная терапии [142].

В случае выполнения резекции по поводу ВПХК медиана ОВ составляет 30 месяцев, а пятилетняя ОВ – 30,6% [143]. В работе Nevermann N и соавт. осуществлены резекции печени 192 пациентам с ВПХК, летальность в течение 30 и 90 дней составила 5,2% ($n = 10$) и 10,9% ($n = 21$), соответственно. ОВ (медиана) составила 26 месяцев, 5-летняя выживаемостью - 26% [144]. Около 10-20% пациентов может надеется на длительную ремиссию или выздоровление [145].

Стоит отметить, что при ВПХК только 20-40% больных может быть рассмотрена в качестве кандидатов на операцию [146, 147]. Согласно анализу базы данных США за 2014 год SEER (Surveillance Epidemiology and End Results), лишь 15% из 5388 человек с ВПХК были прооперированы [148]. В работе за 2019 год этот показатель несколько вырос, оказалось, что 21,9% больных при ВПХК подверглись хирургическому вмешательству [149]. В обзорной статье израильских авторов, опубликованной в 2022 году, частота выявления больных с ВПХК на стадии, когда можно выполнить резекцию, составила около 25% [150].

Радикальные операции, к выполнению которых необходимо стремиться, осуществляются примерно у 80% пациентов, подвергнутых резекции по поводу ВПХК. В работе Spolverato G R0 резекции удалось выполнить 80,9% больным, при этом статус края резекции оказался прогностически важным: в группе R1 резекций достоверно снизилась БРВ ($p=0,01$), а также ОВ ($p=0,01$). Кроме того, даже в случае R0 резекции расстояние от опухоли до края резекции оказалось прогностически важным для безрецидивной ($p=0,002$) и общей ($p<0,001$) выживаемости [151]. На влияние расстояния края резекции от опухоли указывает также Y. Watanbe с соавт. Это достоверно проявляется при отсутствии пораженных ЛУ [18].

В работе Nevermann N отмечено влияние на прогноз такого фактора, как R1 резекция при ВПХК, но только в группе без регионарных метастазов. Осуществлены резекции печени 192 пациентам, летальность в течение 30 и 90 дней составила 5,2% ($n = 10$) и 10,9% ($n = 21$), соответственно. Медиана ОВ составила 26 месяцев, пятилетняя ОВ – 26%. В общей когорте больных R1 не был независимым фактором риска смерти ($p = 0,098$). Только в случае N0 радикальная резекция имела преимущество над R1 (медиана БРВ 50 месяцев против 9, $p = 0,004$). И напротив, в группе N+ не было разницы в БРВ в зависимости от статуса R0 или R1 (медиана БРВ 9 месяцев в обеих группах, $p = 0,88$) [144].

При ВПХК ранее, еще 10 лет назад, для достижения края резекции, свободного от опухоли, часто выполнялась обширная резекция печени ввиду распространенности опухоли – в работе Nakayama T этот показатель составил 92% [89]. В работе Murakami Y также значительно чаще выполнялись обширные резекции – более 90% [36]. Но в более современной работе 2023 года при ретроспективном анализе результатов хирургического лечения 3384 пациентов с ВПХК частота выполнения обширных (57,8%) и экономных (42,2%) уже были сопоставимы [152]. Согласно данным Mazzaferro V, при технической возможности допускаются экономные анатомические и даже краевые резекции [95]. С другой стороны, есть данные, что целесообразно выполнение сегменториентированных операций – при IV-II стадиях общая и безрецидивная выживаемость были достоверно ($p=0,0002$ для обоих параметров) выше в группе анатомических резекций [153]. Тем не менее, однозначного мнения по этому вопросу не существует [154].

При необходимости, для достижения радикализма, выполняются сосудистые резекции. Резекция ВВ, как и резекция нижней полой вены (НПВ), увеличивает риск послеоперационной летальности (6,7% и 12,5%, соответственно против 2,5% в группе без сосудистых резекций). Несмотря на то, что показатели пятилетней ОВ достоверно прогрессивно снижались с 38,4% при отсутствии сосудистой резекции, до 30,1% при резекции НПВ и до 22,2% при портальной резекции ($p = 0,03$) при однофакторном анализе, многофакторный анализ не подтвердил связь между сосудистой резекцией и прогнозом. Размер опухоли ≥ 50 мм, наличие сателлитов или мультифокальное поражение печени, наличие регионарных метастазов и R1 резекция оказались факторами неблагоприятного прогноза. В группе сосудистых резекций у больных без метастазов в ЛУ, перенесших резекцию R0, получены неплохие результаты – пятилетняя ОВ составила 44,4%. Авторы делают вывод, что сосудистые резекции, несмотря на увеличение риска послеоперационных осложнений и летальности, оправданы ввиду хороших отдалённых результатов, особенно в группе без поражения регионарных ЛУ в случае соблюдения адекватных краев резекции [155]. В аналогичной работе BN Reamse с соавт 128 пациентам (11,8% от общего числа) выполнена резекция сосудов, чаще выполнялась портальная резекция (76,6%, $n=98$), изолированная резекция НПВ осуществлена 21 (16,4%). Еще у девяти больных осуществлена комбинированная сосудистая резекция (7,0%). В группе сосудистых резекций чаще отмечались более продвинутые стадии, тем не менее, различий в отдалённых результатах не выявлено (медиана 33,4 месяца против 40,2 месяца, $p>0,05$). Также не отмечено значимого роста осложнений и летальности [156].

При сомнении в адекватности остающегося объема печени для гипертрофии остающейся паренхимы печени, помимо портальной эмболизации, возможно применение двухэтапных

резекций – Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy (ALPPS). Суть заключается в перевязке долевого ветви ВВ на стороне поражения и пересечении паренхимы печени в плоскости намеченной резекции, что разрушает венозные коллатерали и в большей степени, чем прекращение портального кровотока в самостоятельном варианте, стимулирует гипертрофию в части печени с сохраненным кровоснабжением. Часть печени, планируемая к удалению, сохраняет до второго этапа артериальное снабжение и желчеотток. Также сохраняется система печёночных вен, что не нарушает отток по ним. Пересечение паренхимы печени может быть полным на первом этапе, но достаточно осуществления трансекции на половину или даже на треть от намеченного. Вторым этапом окончательно выполняется предполагаемый объем операции [96]. Возможны модификации метода [157]. В работе Li J медиана времени между этапами составила 11 дней, за это время гипертрофия достигла 75%. Этим ALPPS выгодно отличается от портоэмболизации, при которой требуется более длительное время ожидания гипертрофии остающейся части печени после первого этапа. Но стоит отметить большую частоту осложнений при таком подходе – 76,8% после второго этапа, в 34,9% случаев развилась ПРПН, в том числе стадии С (12,8%). Именно печёночная недостаточность – основная причина пострезекционной летальности у этих пациентов, десять пациентов умерло в послеоперационном периоде по этой причине, еще одиннадцать – ввиду инфекционных, билиарных и иных осложнений. Основным критерий, который может предсказать ПРПН – недостаточная гипертрофия печени с остающимся объемом паренхимы менее 40%, несмотря на редукцию кровотока ($p=0,02$). У половины больных развился асцит, у трети – желчеистечение. Следует указать, что в процессе освоения методики, а также совершенствования отбора пациентов частота осложнений III-IV степени по Clavien-Dindo снизилась с 60% до 29%. То же можно сказать и о послеоперационной летальности, которую удалось снизить с 40% до 7% [96].

В европейской работе 2019 года отмечено, что в случае выполнения ALPPS при ВПХК можно ожидать неплохих отдалённых результатов – медиана ОВ составила 4,2 года. Стоит указать на то, что второй этап выполнен 12 пациентам из 14 (85,7%). От послеоперационных осложнений умер 1 пациент из 12 (8,3%) [158].

В любом случае, подобные операции – удел высокопоточковых центров [90]. У нас есть небольшой опыт выполнения двустадийных операций, пять операций выполнено при метастазах колоректального рака, одна – при гепатоцеллюлярном раке. Летальность составила 16,7% ($n = 1$). Этим обусловлено наше сдержанное отношение к ALPPS, особенно при первичном раке печени, при котором нередко функция печени скомпрометирована фоновым заболеванием, а предполагаемая гипертрофия при фиброзе может не произойти [159]. И

напротив, при наличии показаний мы используем портовенозную эмболизацию для гипертрофии остающейся части печени при планировании обширной резекции как по поводу ВПХК, так и по поводу ПО [160].

Как упоминалось выше, ALPPS в классическом варианте сопровождается большим риском развития осложнений и летальности. Возможный выход из этой ситуации – применение ее малоинвазивных аналогов или воспроизведение в редуцированном варианте - например, сочетание перевязки ветви воротной вены с аблацией предполагаемой плоскости трансекции паренхимы печени – первый этап Radiofrequency-assisted Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy (RALPPS). Снижается риск билиарных осложнений, но при этом осуществляется разрушение венозных коллатералей [100, 157].

Множественно поражение печени при ВПХК – фактор негативного прогноза, который несложно установить на основании методов лучевой диагностики [161]. Результаты резекции при мультифокальном поражении печени, по данным Franssen S, сопоставимы с результатами регионарной терапии (медиана ОВ около 20 месяцев в каждой группе, $p=0,32$), и множественное поражение печени при ВПХК часто рассматривается как противопоказание к операции [162]. С другой стороны, существует мнение, что при отсутствии отдалённых метастазов лишь техническая невозможность выполнить резекцию является критерием нерезектабельности, а наличие нескольких узлов не являются противопоказанием к выполнению операции [163].

Сопсі с соавторами предлагает разделять множественное поражение печени от узла с отсевами-сателлитами вокруг основного узла. При множественном поражении пятилетняя ОВ составила 9,9%, в то время как при выявлении сателлитов – 34,2%. Наличие сателлитов ($p=0,001$), множественное поражение ($p=0,001$), размер узла 5 см и более ($p=0,021$), наличие регионарных метастазов ($p=0,005$), нерадикальная операция ($p=0,019$) оказались независимыми факторами прогноза. С другой стороны – при отсутствии метастазов в ЛУ и при успехе в выполнении радикальной операции исследователи считают операцию оправданной [164]. В работе Jansson H также показано негативное влияние на прогноз заболевания как наличие сателлитов (ОР 1,89, 95% ДИ 1,67–2,13), так и истинного множественного поражения печени (ОР 2,41, 95% ДИ 1,72–3,37). Авторы предлагают пересмотреть целесообразность резекции печени при множественном поражении, несмотря на наличие пятилетней ОВ в этой группе после операции [165]. Тем не менее, многие хирурги продолжают ее выполнять, в том числе, при технической возможности, лапароскопически. Авторы показали, что ни доступ, ни наличие таких факторов неблагоприятного прогноза, как множественно поражение печени или большой размер узла, не ухудшили отдалённые результаты [166]. Также множественное билобарное

поражение печени при ВПХК не являлось признаком нерезектабельности в работе Kato A, который отбирал пациентов на индукционную терапию. Лишь наличие отдалённых метастазов и техническая невозможность выполнить резекцию ввиду вовлечения критически важных структур расценивалась как признак нерезектабельности опухоли и являлось поводом к назначению химиотерапии [88]. Более того, работе 2022 года множественное поражение печени не оказало негативного влияния на ОВ ($p = 0,551$) [16]. Аналогичные результаты получены в работе Nakayama T с соавторами, число метастазов не оказало влияние на отдалённые результаты – медиана ОВ составила 37,5 месяцев против 40,8, $p=0,3735$ [89]. Напротив, при мультифокальном поражении в работе Ali SM отмечено ухудшение отдалённых результатов ($p = 0,031$) [167]. В многоцентровом исследовании резекция печени при множественном поражении не улучшила отдалённые результаты пациентов по сравнению с системной терапией среди пациентов, которым потребовалась двухэтапная операция. Авторы делают вывод, что негативный прогноз, временной интервал в виде необходимости ожидания второго этапа и отсрочка в назначении адъювантной терапии ввиду послеоперационных осложнений не позволяют рекомендовать ALPPS при множественном поражении печени, что метод больше подходит при центральном расположении солитарного узла [96]. Согласно нашим ранее опубликованным данным при множественном поражении печени медиана ОВ достигла 40 месяцев, таких результатов трудно ожидать при консервативной терапии [160].

Вовлечение первого сегмента печени, несомненно, усложняет резекцию, но и в этом случае не стоит отказываться от операции. Как было нами показано ранее, в этой группе больных после резекции можно ожидать неплохих отдалённых результатов [168, 169].

Врастание в окружающие структуры, в первую очередь – во ВЖП, затрудняет ход операции, увеличивает риск нерадикального вмешательства, а также является неблагоприятным фактором прогноза, что может повлиять на решение о необходимости выполнения резекции. Тем не менее, еще в 2011 году в работе Murakami Y на группе пациентов с ВПХК было показано, что врастание в желчные протоки, потребовавшее выполнение их резекции, не повлияло на отдалённые результаты ($p=0,56$). Осложнения прогнозируемо были выше в группе с вмешательством на протоках (57,9% против 28,0%, $p=0,046$). При многофакторном анализе только наличие метастазов в регионарных ЛУ оказалось независимым негативными факторами прогноза, $p=0,004$. Врастание в желчные протоки при однофакторном анализе также оказало значимое влияние на радикализм операции, но при многофакторном анализе значимость была утеряна. Стоит отметить небольшое число пациентов в совокупности ($n = 44$) при том, что группа с инфильтрацией ВЖП на этом фоне выглядела представительно (43,2%, $n = 19$) [36].

В работе Nakayama T оперировано 47 пациентов с ВПХК, резекция ВЖП осуществлена 37 больным (79%). Обращает на себя внимание высокая частота сосудистых резекций, $n = 18$. Печёночная артерия резецирована у пяти, ВВ – у восьми больных. Еще в трех случаях осуществлена резекция НПВ. Резекция диафрагмы выполнена трем пациентам. Несмотря на такой агрессивный подход, уровень осложнений был приемлемым и составил 57% ($n = 27$), у семи отмечен желчный свищ. От послеоперационных осложнений умерло два пациента (4%) [89]. В своей работе Sano T сравнил результаты хирургического лечения пациентов с ПО и ВПХК с инфильтрацией конfluence желчных протоков. В исследование ретроспективно включено 158 пациентов, результаты оказались достоверно хуже в группе с ВПХК с распространением на протоки – пятилетняя выживаемость составила 24,5% против 38,4%, соответственно, $p = 0,033$. В группе с ВПХК с инвазией ВПЖП положительными факторами прогноза оказались: солитарный узел ($p < 0,001$), уровень РЭА $\leq 2,9$ нг/мл ($p = 0,005$), отсутствие интраоперационной гемотрансфузии ($p = 0,016$), минимальная лимфоваскулярная инвазия или ее отсутствие ($p < 0,001$), отсутствие опухолевых клеток в крае резекции протока ($p = 0,003$) [170].

Orimo T с коллегами ретроспективно изучил результаты хирургического лечения 104 пациентов с ВПХК, среди пациентов с локализацией опухоли в воротах печени чаще выявлялась инвазия желчных протоков, поражение регионарных ЛУ, что требовало более агрессивной хирургической тактики, чаще выполнялись нерадикальные операции. Это отразилось на отдалённых результатах, но при достижении R0 резекции разницы в ОВ отмечено не было [171].

В работе Jiong Lu с коллегами, как и в работе Sano T, также отмечено, что прогноз у оперированных пациентов с ВПХК с поражением ворот хуже ($n=146$), чем у пациентов с ПО ($n = 179$). Чаще отмечалось поражение ВВ и более продвинутая стадия. Медиана ОВ оказалась ниже (21,7 месяца против 30,6, $p=0,014$), БРВ также оказалась хуже ($p=0,014$). При ВПХК неблагоприятными факторами оказались больший размер опухоли, наличие сателлитов, положительный край резекции, низкая дифференцировка опухоли [172].

Некоторым пациентам для достижения свободного от опухоли края резекции может потребоваться выполнение гепатопанкреатодуоденальной резекции по поводу местнораспространенной ВПХК. Поражение парапанкреатических ЛУ с инвазией железы или распространение на интрапанкреатическую часть общего желчного протока послужили причиной в расширении объема операции у двенадцати пациентов в публикации Urahashi T. Несмотря на необходимость агрессивного вмешательства, пятилетняя ОВ достигла 33%.

Нерадикальная резекция, наличие внутripечёчных метастазов, инвазия ВВ, поражение ЛУ ухудшили прогноз, $p=0,04$ [173].

Scheuermann U с коллегами изучил целесообразность резекции при локорегионарном распространении ВПХК. Резекции печени подверглись 130 пациентов, трансартериальной эмболизации – 32 больных. Также в исследование включено 111 пациентов, которым проведена системная терапия. В хирургической группе рецидив развился у 62% больных (медиана БРВ – 14 месяцев). Пятилетняя ОВ достигла 23% в случае резекции. При однофакторном анализе обширная резекция печени, вовлечение ЛУ, необходимость резекции желчных протоков или сосудов, низкая дифференцировка опухоли, множественные узлы в печени, резекция окружающих структур в связи с внепечёчным распространением, размер опухоли и стадия заболевания оказались прогностическими неблагоприятными факторами. Независимыми негативными факторами прогноза оказались поражение регионарных ЛУ и нерадикальная операция. Более того, авторы также указали, что при поражении ЛУ и нерадикальной операции резекция печени не имеет преимуществ перед регионарной терапией. Небольшие группы сравнения, ретроспективный характер исследования и не самый распространенный вариант регионарной терапии при внутripечёчной холангиокарциноме – трансартериальная химиоэмболизация – не позволяют без сомнений рекомендовать ориентироваться на результаты исследования. Также смущает отсутствие надежных критериев до операции определения поражения ЛУ. Ну а степень радикализма операции до вмешательства можно лишь прогнозировать [174]. Wright GP также считает, что нет преимущества резекции перед регионарной терапией при местно-распространенной ВПХК, но предлагает ориентироваться на число узлов ВПХК [175].

Ранее в наших работах было показано, что у больных с вовлечением ВЖП при ВПХК есть приемлемая пятилетняя ОВ, что не исключает целесообразность хирургического вмешательства у этой категории пациентов после определенной подготовки и селекции [160, 168].

У большей части пациентов с ХК, в том числе с ВПХК, заболевание прогрессирует после резекции [176]. Нерадикальная операция, поражение ЛУ являются негативными факторами прогноза [177]. Чаще всего рецидив диагностируется в течение первых двух лет после резекции, в 78,8% случаев, что трактуется как ранее прогрессирование [178]. Почти у четверти пациентов прогрессирование развивается в течение первых шести месяцев после резекции, прогноз жизни у таких больных крайне неблагоприятный и сопоставим с прогнозом больных с ВПХК при консервативном лечении. Авторами предложены пред- и послеоперационные прогностические модели, с одинаковой точностью предсказывающие вероятность рецидива в столь короткий

послеоперационный период [179]. Предоперационное исследование D-димера и СА 19-9 позволило достоверно предсказать вероятность лимфогенного метастазирования ($p < 0,001$), а также предположить ухудшение ОВ ($p < 0,001$). Более того, увеличение обоих показателей коррелировало с худшей медианой ОВ, чем при увеличении одного из них (8 месяцев против 19, в группе с нормальными лабораторными показателями медиана ОВ не достигнута). Влияние параметров сохранилось и на БРВ, медиана БРВ составила 4 месяца при увеличении обоих параметров (D-димера и СА 19-9) против 11 в группе с повышением одного из показателя. При нормальных значениях D-димера и СА 19-9 медиана БРВ достигла 15 месяцев [84].

Наличие послеоперационных осложнений также может оказать влияние на прогноз у пациентов без иных неблагоприятных факторов, пятилетняя ОВ в группе осложнений составила 37,8% против 65,8%, $p=0,003$. Развитие осложнений в послеоперационном периоде негативно сказалось и на БРВ ($p=0,03$) [180].

Согласно данным коллег из Японии, при хирургическом вмешательстве по поводу ВПХК только гемотрансфузия оказалась прогностически важным фактором по результатам при мультифакторного анализа ($p=0,0056$). Такие факторы, как нерадикальная операция, необходимость резекции ВВ или печёночной артерии оказали статистически значимое влияние лишь при однофакторном анализе. Как ни странно, поражение регионарных ЛУ оказалось незначимым фактором, пятилетняя выживаемость составила 20%, и была ниже, чем в группе без поражения регионарных узлов – 31%, но разница оказалась недостоверна, можно отметить лишь тенденцию ($p=0,086$) [89].

В работе Kang S, опубликованной в 2020 году, было показано, что размер опухоли ($p=0,009$), наличие более одного узла ($p=0,018$), а также наличие периневральной инвазии ($p=0,004$) оказались независимыми факторами негативного прогноза после резекции печени по поводу ВПХК [181]. Коллеги из Китая в своем метаанализе при оценке влияния адъювантной регионарной терапии при ВПХК пытались разделить включенные в анализ работы в зависимости от доли пациентов с первой стадией, а также отмечали процент пациентов с такими прогностическими факторами, как поражение ЛУ, нерадикальная резекция, микроваскулярная инвазия, мультифокальное поражение [182].

Размер образования свыше 7,5 см и наличие более одного узла – независимые факторы прогноза при ВПХК, которые можно определить до операции, согласно данным Doussot. На большой популяции пациентов в 189 пациентов (исключены R2 резекции, комбинированные опухоли, умершие в течение 90 дней) при солитарном узле 7,5 см и менее риск рецидива в течение двух лет составил 34%, в то время как у пациентов с множественным поражением печени и/или узлом более 7,5 см риск рецидива в течение двух лет – 72%. ОВ пациентов во

второй группе также была достоверно хуже ($p < 0,001$). Пред- и послеоперационная модели коррелировали друг с другом. В послеоперационной модели были использованы такие параметры, как размер узла в печени более 6 см, наличие микроваскулярной инвазии, наличие более одного узла в печени, лимфогенные метастазы. В группу низкого риска развития рецидива в течение 24 месяцев включены пациенты с солитарным узлом размером шесть см и менее, без других факторов негативного прогноза. В группу высокого риска включены пациенты с поражением ЛУ, в последнем случае риск прогрессирования в течение 24 месяцев составил 81%. Прогрессирование в течение двух лет развилось у 22% больных из группы низкого риска, и у 59% пациентов группы промежуточного риска. Примечательно, что обе модели с успехом прогнозировали риск развития прогрессирования в группе, в которую было включено 522 пациента из другого центра [161].

Ali SM с соавторами ретроспективно оценили факторы прогноза при резектабельной ВПХК на основании патоморфологического исследования удаленного препарата. В исследование вошло 126 пациентов. Резекция R0 была достигнута у 110 (87%) пациентов; медиана ширины края резекции составила 4 мм (1–45 мм). Стоит отметить, что у 24 больных оценка ЛУ не производилась и они не были включены в вышеописанный анализ. Лимфодиссекция была выполнена у 46 больных (37%), остальным включенным в исследование пациентам выполнена прецизионная лимфаденэктомия. Медиана удаленных ЛУ достигла трех. Патологически подтвержденные положительные ЛУ (pN1) были обнаружены у 33 человек (26%). При положительном статусе N количество пораженных ЛУ также составило три (медиана), от одного до восемнадцати. В своей работе они отметили, что при многофакторном анализе низкая дифференцировка ($p < 0,001$), поражение ЛУ ($p < 0,001$), микроваскулярная инвазия ($p = 0,03$) и нерадикальная операция ($p < 0,001$) оказались достоверными неактивными факторами прогноза. При отсутствии метастазов (74%, $n = 93$) – регионарных и отдалённых – многофакторный анализ не удалось провести ввиду хороших отдалённых результатов в этой группе, медиана ОВ у этих пациентов составила 79 месяцев, при однофакторном анализе только низкая дифференцировка достоверно ($p = 0,004$) ухудшила прогноз заболевания (HR 4,23) [167]. В ранее упомянутой работе Ogino T с коллегами рассмотрены результаты хирургического лечения 104 пациентов с ВПХК в зависимости от отношения опухоли к воротам печени. При многофакторном анализе нерадикальная резекция и множественное поражение оказались неблагоприятными факторами прогноза [171].

1.7. Повторные вмешательства по поводу рецидива при внутripечёночной холангиокарциноме

Прогноз при ХК, в том числе при ВПХК, неблагоприятный. Рецидив опухоли наблюдается у большинства пациентов, оперированных по поводу ВПХК [183, 184]. Наиболее часто паренхима печени является местом рецидива заболевания, и достаточно часто – до 60% – печень является единственным местом прогрессирования [161]. В этой ситуации не стоит исключать возможность повторной резекции, при этом можно достичь пятилетней ОВ в 39%, что сопоставимо с результатами первичной резекции [185]. В ретроспективное исследование LS Ни было включено 920 пациентов после резекции по поводу ВПХК, у 607 пациентов (66,0%) возник рецидив: у 145 пациентов (23,9%) в крае резекции, у 178 (29,3%) - в печени, но за пределами хирургического края, у 90 (14,8%) выявлены внепечёночные метастазы, у 194 (32,0%) отмечено вне- и внутripечёочное прогрессирование. Локальный рецидив в зоне резекции развивается с медианой в шесть месяцев, риск прогрессирования такого вида увеличивается при ширине края резекции менее 10 мм ($p = 0,014$). Внепечёочное прогрессирование развилось с медианой в 8 месяцев, а прогрессирование в виде новых метастазов в печени – 14 месяцев Медиана ОВ достигла 48,7 месяцев в группе пациентов с повторной резекцией против 9,7 месяцев при отсутствии хирургического этапа, $p < 0,001$ [186].

В немецком исследовании, в которой обобщены результаты 18 центров, медиана ОВ достигла 36,8 месяцев после повторного вмешательства ($n = 113$ пациентов), непосредственные результаты сопоставимы с результатами при первичной резекции печени – осложнения III степени и выше развились в 20%, летальность составила 3,5% [187]. В ретроспективной работе G. Spolverato отмечено, что рецидив возник у 71% больных (у 400 из 563 при медиане времени наблюдения в 19 месяцев). Повторные резекции печени удалось осуществить в 28,5% случаев, еще 18,7% больным осуществлена абляция. Медиана ОВ составила 26,7 месяцев в группе резекции против 9,6 месяцев в группе внутриартериальной терапии [184].

Немало других сторонников повторных резекций печени у больных с ВПХК при рецидиве заболевания после ранее выполненного вмешательства [188, 189]. В многоцентровом японском исследовании изучены результаты лечения 345 пациентов с ВПХК. Всем пациентам выполнена резекция печени, у 223 диагностирован возврат заболевания (64,6%). Повторное хирургическое вмешательство как при внутripечёочном рецидиве, так и при внепечёочных метастазах имело положительный результат при изолированном поражении, медиана ОВ составила 39,5 месяцев. При многофакторном анализе отмечено, что сочетание вне- и внутripечёочного прогрессирования оказалось фактором негативного прогноза ($p=0,043$), и

повторное вмешательство в этом случае нецелесообразно. Также фактором негативного прогноза явилось раннее (до года включительно по версии Т. Kojima) прогрессирование, но даже в этом случае повторное вмешательство на печени или удаление внепечёночного метастаза было оправдано при изолированном внутripечёночном или внепечёночном прогрессировании [16].

Повторные вмешательства чаще удается выполнить при первой радикальной операции (24%). При так называемом R1 паренхиматозном типе частота резекции составляет 7,5%, при R1васкулярном типе резекции в работе Mabilia A повторных вмешательств не было, что легко объяснить характером первого вмешательства, при котором удаление опухоли в R0 варианте связано с крайне высоким риском осложнений [190].

В работе Doussot A с коллегами указано, что повторные хирургические вмешательства выполнены двадцати пациента. Половине пациентов выполнена резекция печени ($n = 10$), в остальных случаях выполнены резекции иных структур. Вмешательство на легких осуществлено у шести больных, вмешательство на яичнике – в одном случае. Не исключалась даже резекция кости в случае ограниченного поражения ($n = 3$). Еще двенадцати пациентам выполнены методы локальной деструкции выявленных метастазов в печени, в пяти случаях – в комбинации с регионарной терапией [161]. В работе японских авторов описан случай восьми повторных локальных вмешательств у одного пациента с редким вариантом БР – холангиолоцеллюлярной карциномой, включая повторную резекцию печени, после ранее выполненной правосторонней гемигепатэктомии. Пациент в итоге жив спустя девять лет после первой резекции, авторы считают, что успех отчасти связан с биологией опухоли [191]. С последним заключением не согласились бы их коллеги, которые отметили агрессивность холангиолоцеллюлярной карциномы, прогрессирование отмечено через семь месяцев после первой резекции, через четыре месяца – после повторной, пациент прожил всего 13 месяцев после первой резекции. Авторами сделан вывод, что повторная резекция – спорная опция при холангиолоцеллюлярной карциномы, однако этот вариант ХК трудно отличим от других подвидов при световой микроскопии [192].

Ретроспективно описаны лапароскопические повторные резекции печени, в том числе при ВПХК ($n = 47$) без ухудшения результатов по сравнению с открытыми операциями [193].

При невозможности повторной резекции может быть рассмотрен вариант локального воздействия [194]. При аблации по поводу изолированного внутripечёночного рецидива после ранее выполненной резекции результаты оказались несколько хуже, чем при аблации по поводу первичной опухоли, отмечена тенденция к ухудшению ОВ ($p=0,072$). Стоит отметить невысокий уровень серьезных осложнений после аблации – 5,7% [195].

Нами опубликована работа по повторным вмешательствам на печени по поводу рецидива различных злокачественных опухолей, где была показана целесообразность повторных операций при внутривнутрипечёночном прогрессировании после резекции печени при ВПХК [196].

1.8. Результаты хирургического этапа при перихилиарной опухоли

Основным методом радикального лечения пациентов локализованным раком ВЖП проксимальной локализации является хирургический и заключается в резекции ВЖП в сочетании с резекцией печени и лимфодиссекцией с последующим реконструктивным этапом на протоках. Резекция при ПО часто противопоказана, поскольку нередко диагностируется на поздней стадии, с отдалёнными метастазами или при инвазии магистральных сосудов. Около 60% больных с ПО при впервые установленном диагнозе операции не подлежат. При отсутствии возможности выполнить резекцию у части пациентов трансплантация печени может быть эффективной альтернативой. И даже обсуждается трансплантация при резектабельных опухолях [197-199].

Существует много спорных, а порой - нерешенных вопросов при планировании резекции. Как упоминалось ранее, обсуждаются необходимость дооперационной морфологической верификации и билиарного дренирования, применения методов гипертрофии остающейся паренхимы печени. На этапе принятия решения о необходимости операции также существует ряд спорных моментов: целесообразность и объем операции в зависимости от локализации и распространенности опухоли, необходимость и целесообразность сосудистой резекции и лимфодиссекции, технические аспекты реконструктивного этапа [200].

Bismuth H в своей работе, ставшей классической ещё в прошлом веке, описал варианты объемов операции при ПО в зависимости от распространенности, опираясь на свою же классификацию, описанную в нашей работе в разделе «Определение. Классификация». При первой стадии предполагается резекция протоков, при второй – резекция протоков дополняется удалением первого сегмента печени, при третьей стадии выполняется гемигепатэктомия на стороне большего поражения. При четвертой стадии резекция не предполагалась, в качестве радикального лечения в то время подразумевалась трансплантация печени [25]. Стоит отметить, что в цитируемой работе частота курабельных операций составила 19%, а из 23 операций изолированная резекция протоков выполнена в десяти случаях, радикальные операции выполнены лишь девяти пациентам. Отдалённые метастазы, как и двухстороннее распространение до секторальных протоков, являлись противопоказанием к резекции.

В настоящее время стандартным объемом операции при ПО является обширная резекция печени в сочетании с резекцией внепечёночных желчных протоков и лимфодиссекцией [34, 201]. Четверть пациентов и более подвергаются операции при IV стадии Bismuth [202].

Bismuth H и Mizumoto R еще в прошлом веке обосновали целесообразность удаления первого сегмента печени при ПО [25, 203]. Более современные исследования также подтверждают необходимость выполнения сегментэктомии I печени [201]. Сегментэктомия I позволила чаще достигать R0 резекции ($p < 0,01$) при отсутствии увеличения осложнений ($p=0,39$) и летальности ($p=0,67$) [204]. Zhang XF и соавт. в 2018 отметили, что резекция SI (35%, $n=90/257$) выполнялась несколько чаще в группе R0 операций (за счет первичной резекции или за счет ререзекции) по сравнению с группой нерадикальных вмешательств (соответственно, 39,7% против 41,4% против 26,1%), отмечена тенденция, $p = 0,08$). Впрочем, что не повлияло на ОВ (ОР 0,7; 95% ДИ 0,4–1,1, $p = 0,119$) [205].

Резекция при ПО – операция с высоким риском осложнений и летальности, а прогноз при этом заболевании неблагоприятный. В работе Wiggers JK с соавторами послеоперационная летальность в течение 90 дней отмечена у 49 из 501 пациента, которым выполнена попытка резекции (9,7%). При этом в группе резекций летальность составила 10,4% ($n = 32$ из 309) и оказалась сопоставимой с летальностью в группе пациентов, у которых операция завершена диагностической лапаротомией - 8,9% ($n = 17$ из 192 больных). Медиана ОВ среди всех включенных в исследование 566 пациентов составила 19,7 месяцев, отдалённые результаты завесили от наличия факторов негативного прогноза: медиана ОВ достигла при отсутствии факторов негативного прогноза 53,2 месяца и составила лишь 11,5 месяцев в группе очень высокого риска [30].

Резекция ВЖП в изолированном варианте проводится 10% пациентов с внепечёночной холангиокарциномой [206]. Такой подход у отобранных пациентов с ПО при стадии Bismuth I-II, возможен, как показано в проспективном исследовании Kondo S, в котором выполнялась либо изолированная резекция протоков ($n = 9$), либо резекция протоков с сегментэктомией I печени ($n = 5$) без ущерба радикализму. При изолированном вмешательстве на протоках иссекали паренхиму печени вблизи протоков и ложа желчного пузыря. Во всех случаях при плановом патоморфологическом исследовании не выявлено опухолевых клеток по краю резекции протока. При планировании операции авторы рекомендуют тщательно изучать холангиограммы, широко применять холангиоскопию. Интраоперационно для достижения радикализма придерживались транспечёночного подхода к протокам, при необходимости к резекции ВВ прибегали до резекции печени и выделения желчного протока. Лимфодиссекция –

по мнению авторов - обязательная процедура, и должна включать удаление ЛУ вокруг головки поджелудочной железы [207].

В работе 2007 японских авторов, изучивших результаты 54 пациентов с ПО I-II стадии по Bismuth, было показано преимущество обширной резекции печени ($n = 18$) над экономными операциями ($n = 13$) в случае инфильтративной или узловой формы ПО – пятилетняя ОВ достигла 62,9% против 23,1%, $p=0,0030$. При папиллярной форме обширная резекция печени значительно результаты не улучшила. Одной из причин худших результатов при отсутствии авторы считают анатомическую близость правой печёночной артерии к опухоли – у большинства пациентов она была около 1 мм. В случае выполнения правосторонней гемигепатэктомии правая печёночная артерия пересекается и удаляется вместе с правой долей печени, что не происходит в случае экономных операций [208]. Отчасти это подтверждают данные мета-анализа 2023 года, в котором было показано, что радикализм и отдалённые результаты не зависят от стороны обширной резекции, однако при левосторонней гемигепатэктомии для соблюдения радикализма в четыре раза чаще выполнялась артериальная резекция ($RR = 4,20$, 95%CI 2,21–7,95, $p<0,01$) [209].

Противником изолированной резекции ВЖП при ПО также является Kuriyama N, аргументирую свое мнение низким уровнем R0 резекций в этом случае – 37,5% [35]. Раньше мы также были противниками изолированных резекций ВЖП, так как это приводило к снижению частоты R0 резекций [160].

В североамериканской работе с включением 257 наблюдений из 10 центров частота выполнения резекции ВЖП составила 21,8% ($n=56$), более обширная операция не привела к улучшению отдалённых результатов ($p=0,528$ при сравнении ЛГГЭ и $p=0,140$ при сравнении с ПГГЭ). Обращает на себя внимание невысокий процент больных с экономной операцией (14,0%, $n = 19/136$) в группе первично радикальных резекций против группы, у которых R0 резекция не достигнута (31,5%, $n = 29/92$) или достигнута после ререзекции (27,6%, $n = 8/29$), но разница с группой обширных резекций недостоверна ($p = 0,225$) [205]. В работе японских коллег за 2023 год резекция ВЖП в самостоятельном варианте описана в 2 случаях из 67 (3,0%) [210]. В работе коллег из Китая, в которой отражен опыт 473 операций по поводу ПО, изолированные резекции протоков были выполнены 127 больным (26,8%) без ухудшения отдалённых результатов при сравнении с результатами в группе больных, которым выполнена резекция протоков в сочетании с ограниченной или обширной резекцией печени [114].

При более продвинутой стадии, помимо обширных, также возможны экономные резекции печени, как правило, сегментэктомия I и сегментэктомия IV печени в сочетании резекцией ВЖП. Возможны модификации этих операций. Экономные резекции печени

являются технически более сложными как на резекционном, так и на реконструктивном этапе, но позволят сохранить больше паренхимы печени. Сосудистая инвазия часто является противопоказанием к их выполнению, однако резекция ВВ на небольшом протяжении не исключена полностью [211].

Еще один не стандартный вариант операции - выполнение правосторонней гемигепатэктомии с резекцией SIVB печени с последующим формированием моно или бигепатикоэнтероанастомоза, при этом сохраняется SIVA сегмент. Jonas S с коллегами, осуществив подобные вмешательства десяти пациентам, обратил внимание, что таким образом удалось сохранить 38% паренхимы печени против 24% при стандартном подходе, при этом радикальная операция выполнена у восьми пациентов (80%), летальных случаев не было [212].

Стоит отметить высокий уровень осложнений и летальности после операций по поводу ПО, особенно в группах обширных резекций. Желтуха, холангит, небольшие размеры остающейся паренхимы печени, с одной стороны, требуют предоперационной подготовки, с другой – создают предпосылки для развития в послеоперационном периоде печёночной недостаточности, а также билиарных и инфекционных осложнений. Сосудистые резекции увеличивают вероятность неблагоприятного исхода. В работе Wiggers JK, в которой обобщен опыт двух центров – Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Соединенные Штаты Америки) и Academic Cancer Center (Нидерланды), девятистодневная летальность составила 14% (n=40 из 287), в европейском центре летальность была несколько выше без статистической значимости (18% против 10%, $p=0,46$). При этом в случае отсутствия обширной резекции летальность составила 1% (n=1 из 91). Риск смерти после обширной резекции возрастает с возрастом ($p=0,001$), при остаточном объеме паренхимы печени менее 30% ($p=0,02$), при неадекватном дренаже остающейся паренхимы печени в случае удаления 50% печени и более ($p=0,04$), а также холангита ($p=0,001$) и резекции ВВ с реконструкцией ($p=0,09$) [110]. Jeddou H указывает, что при ПО риск ПРПН выше после правосторонних обширных резекции печени. В его работе частота ПРПН после расширенной правосторонней гемигепатэктомии составила 38,1% против 16,0% в группе расширенных левосторонних гемигепатэктомий, однако уровень летальности (11,9% против 8,0%, $p = 0,13$) оказался сопоставим [213]. Саркопения, а также послеоперационная потеря мышечной массы оказались факторами риска развития серьезных послеоперационных осложнений ($p < 0,001$), в первую очередь, инфекционного характера, а также послеоперационной летальности [214, 215]. В работе Д.А. Гранова с коллегами послеоперационные осложнения при ПО развились у 11 пациентов (37,9 %), послеоперационная летальность составила 13,8% (n = 4). Наиболее частая причина летальности – ПРПН, n = 3 [104].

В работе японского автора Kawakatsu S представлен большой опыт ($n = 377$) хирургического лечения пациентов с ПО. Медиана CCI (Comprehensive Complication Index) составила 42,9% (15,0-98,9%). Значение индекса выше этого показателя отмечен у 187 пациентов, более низкий индекс – у 182. Осложнения II-III степени Clavien-Dindo отмечены у 128 пациентов (34,7%), третья степень осложнений преобладала (60,7%, $n=224$), четвертая степень осложнений развилась у 17 (4,6%) пациентов. Отметим низкую послеоперационную летальность – 2,1% [216].

В работе Qin T в послеоперационном периоде умер 41 пациент с ПО из 486, послеоперационная летальность в работе колебалась от 7,5 до 9,5%, в зависимости от доступа – малоинвазивного или традиционного [202].

В работе Gyoten K, несмотря на высокий уровень портальной (69,6%) и артериальной (30,4%) резекции в группе с погранично резектабельными опухолями (при сравнении с группой операбельных больных), не отмечено роста осложнений в этой когорте пациентов (60,9%, $p=0,452$), летальных случаев не было отмечено ни в одной из групп [210].

Для снижения риска осложнений и летальности выполняется дренирование желчного дерева и применяют методы гипертрофии остающейся части печени, что не всегда позволяет надеяться на благополучный исход. В работе Hocquelet A при планировании обширных резекций, потребовавших предоперационное дренирование у всех больных ($n = 12$), а также применение портальной ($n = 6$) или порто-кавальной эмболизации ($n = 6$), удалось прооперировать девять пациентов из двенадцати, отмечено два летальных случая (22%), оба в группе порто-венозной эмболизации [99].

Стоит отметить значительно более низкую послеоперационную летальность при ПО в японских высокопотоковых центрах по сравнению с европейскими или американскими центрами – на уровне двух с небольшим процентов, что можно объяснить более тщательной подготовкой пациентов [65]. Некоторые авторы отмечают отсутствие послеоперационной летальности [207, 210, 217]. Для достижения превосходных непосредственных результатов (летальность – 0, уровень осложнений – 48%, отсутствие ПРПН) Kondo S еще в 2004 году рекомендует рутинно выполнять билиарную декомпрессию для снижения гипербилирубинемии и контроля холангита, а для снижения риска ПРПН применять эмболизацию ветвей ВВ при выполнении правосторонней гемигепатэктомии или расширенной левосторонней гемигепатэктомии [207].

Как упоминалось ранее, в качестве альтернативы воротной эмболизации у пациентов с высоким риском развития ПРПН возможно применение двухэтапной резекции печени, но стоит помнить о высоком риске развития фатальных осложнений. В работе Shadde E летальность

достигла 9% в общей группе, где преобладали пациенты с метастазами рака толстой кишки в печени (70% из 202 пациентов); особенно высоким риск летального исхода оказался именно в группе БР, и уровень послеоперационной летальности достиг 13% при ВПХК, 27% при ПО и 33% при раке желчного пузыря [218]. В работе Olthof РВ с коллегами также указывают на чрезвычайно высокий риск осложнений и летальности после второго этапа ALPPS при ПО: летальность составила 48%, а медиана ОВ – 6 месяцев. В общей группе пациентов, которым ALPPS не проводилась, летальность составила 13% при медиане ОВ в 46 месяцев. Стоит отметить, что даже после псевдорандомизации контрольной группы по FRLV отмечена тенденция в ухудшении результатов в группе с ALPPS как по летальности (48% против 24%, $p=0,1$), так и по ОВ (6 месяцев против 27 месяцев, $p=0,064$) [102]. Создается отчетливое представление, что предпочтение при этой локализации опухоли в качестве методов редукции кровотока следует отдавать или воротной эмболизации, или малоинвазивным аналогам ALPPS, например, PRALPPS, в случае применения которой российские авторы не отметили летальных осложнений после резекции по поводу ПО [103].

Если же в силу ряда обстоятельств возникла необходимость в применении двухэтапной операции, то вместо редукции кровотока путем лигирования во время первого этапа, Robles Campos предлагает сделать портовенозную эмболизацию на четвертые сутки после первого этапа, а на первом этапе вместо трансекции печени для препятствия развитию коллатералей предлагает использовать турникет с локализацией его или справа от серповидной связки, или по линии Rex-Cantlie – в зависимости от объема планируемой операции. Этим удалось добиться увеличения FRLV на 210 мл (медиана) за 11 суток – медиана времени между этапами (или за семь дней – медиана времени между эмболизацией и вторым этапом) [219].

Сосудистые резекции усложняет и без того достаточно травматичную операцию при ПО. И если резекция ВВ при ПО – относительно стандартное, но увеличивающее возможность развития серьезных осложнений и летального исхода вмешательство, то резекция печёочной артерии пока не может быть рекомендована рутинно ввиду высокого риска развития осложнений [65]. Резекция ВВ увеличивает риск фатальных осложнений, в связи с чем необходимость резекции, наряду с другими факторами-предикторами ПРПН или летальности, часто используется в прогностических шкалах, самой известной является система Academic Medical Center of Amsterdam (AMC) and the Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), New York [110]. Тем не менее - сосудистые резекции – не редкость при операциях по поводу опухоли ВЖП. В работе Qin Т с соавторами частота резекций сосудов составила 24,8% при операциях, выполненных лапаротомным доступом у больных с ПО, причем у 16% выполнялись комбинированные артерио-венозные резекции [202].

Отметим, что Японские авторы, опираясь на собственный опыт, с сомнением относятся к прогностическим возможностям шкалы AMC/MSKCC [220].

Neuhaus P утверждает, что резекция ВВ не увеличивает риск фатальных осложнений. В его работе показано преимущество операции с резекцией ВВ по принципиальным соображениям вне зависимости от наличия признаков ее инвазии при ПО. Опухоль удалялась с паренхимой печени (сегменты с IV по VIII, а также I, то есть выполнялась расширенная правосторонняя гемигепатэктомия с первым сегментом), правой печёночной артерией, ВЖП, основным стволом ВВ единым блоком. На немалом клиническом опыте ($n = 50$) было показано преимущество в отдалённых результатах против группы сравнения ($n = 50$), в которой предварительно ВВ пытались выделить, а ее резекция осуществлялась при подозрении на ее инвазию. Пятилетняя ОВ в основной группе составила 58% против 20%, $p = 0,021$ [221]. Тем не менее, резекция ВВ по принципиальным соображениям в настоящее время широко не распространена, а основная цель такого расширения объема операции – достичь R0 резекции при ее вовлечении [222].

В работе японских коллег осуществлено сравнение результатов хирургического лечения пациентов с ПО и ВПХК с инфильтрацией ВЖП. В исследование ретроспективно включено 158 пациентов, медиана ОВ оказалась достоверно ниже в группе с распространенной ВПХК с поражением протоков (медиана ОВ 22,7 месяца против 33,7 месяца, пятилетняя выживаемость - 24,5% против 38,4%, соответственно, $p = 0,033$). При ПО независимым фактором положительного прогноза явились R0 резекция ($p=0,024$) и высокодифференцированная (или папиллярная форма) опухоль ($p = 0,011$), а также отсутствие поражения ЛУ ($p < 0,001$) [170]. В аналогичной работе Lu J отдалённые результаты в группе больных с ПО также оказались лучше результатов при ВПХК с поражением ворот. При ПО инфильтрация паренхимы печени, ВВ и лимфатических сосудов, а также положительный край резекции и поражение ЛУ оказались независимыми факторами прогноза [172].

Оценка лимфоцитарно-моноцитарного индекса оказалось полезной в предсказании резектабельности при ПО ($p < 0,01$). Значение нейтрофильно-лимфоцитарного (НЛИ) индекса ≥ 6 было связано с более низкой выживаемостью [223]. В мета-анализе 2022 года подтверждено влияние нейтрофильно-лимфоцитарного индекса на отдалённые результаты при холангиокарциноме. С другой стороны, необходимо отметить значительную гетерогенность при сравнении ОВ ($I^2 = 78\%$, $p < 0,01$), а также БРВ ($I^2 = 73\%$, $p = 0,01$). Разброс в исследованиях отмечен по многим факторам, включая само пороговое значение НЛИ (от 1,93 до 5). При этом подгрупповой анализ показал, что повышенный НЛИ именно при

внепечёночной ХК утратил свое значение как прогностический фактор ($p = 0,67$ для БРВ и $p = 0,38$ для ОВ) [224].

В японской двуцентровой работе Kawano и соавт. независимыми негативными факторами прогноза оказали R1 резекция (ОР=2,14 95% ДИ1,39–3,29, $p=0,001$), поражение ЛУ, лимфогенная или периневральная инвазия – эти факторы ухудшали как ОВ, так и БРВ. Кроме того, увеличение РЭА более 5 нг/ оказало негативное влияние на ОВ (отмечена тенденция, $p=0,08$) [61].

В работе Kuriyama N в качестве независимого негативного фактора отмечен высокий уровень РЭА (более 8,5 нг\мл, $p = 0,003$) и стадия первичной опухоли pT4 ($p = 0,001$), при этом наличие внутрипечёночных метастазов и нерадикальная операция (R1 и R2 были объединены), оказав отрицательное влияние на канцер-специфичную выживаемость при однофакторном анализе ($p = 0,033$ и $p = 0,037$, соответственно), при многофакторном анализе свою значимость потеряли ($p = 0,779$ и $p = 0,152$, соответственно) [35].

В многоцентровой ретроспективной работе, в которой представлен многофакторный анализ результатов лечения 1673 пациента с ПО, были выявлены такие независимые факторы риска как для 90-дневной летальности, так и для общей выживаемости, как класс III–IV по ASA, большой размер образования и правосторонняя обширная резекция. Также факторами риска послеоперационной летальности были пожилой возраст и наличие холангита. Высокий индекс массы тела, наличие желтухи, распространенность Bismuth IV и артериальная инвазия оказались независимыми негативными факторами для отдалённых результатов [370].

В работе японских авторов на довольно представительной группе пациентов ($n = 377$) с ПО отмечено влияние тяжести развившихся послеоперационных осложнений по классификации CCI на отдалённые результаты ($p=0,041$) при однофакторном анализе, однако при многофакторном анализе этот параметр свое значение потерял, в отличие от традиционных клинико-патоморфологических факторов. Сочетание низкой послеоперационной летальности (2,1%) и отсутствие значимого влияния тяжести осложнений на отдалённые результаты позволили авторам сделать заключение, что даже в группе высокого риска развития осложнений после вмешательства резекция оправдана [216].

Целесообразность такой операции, как гепатопанкреатодуоденальная резекция – отдельный, нечасто возникающий, но очень сложный вопрос гепатобилиарной хирургии. В ранее упомянутой работе японских авторов проанализированы результаты лечения больных раком внутри и внепечёночных желчных протоков, из них по поводу опухоли проксимальных желчных протоков оперировано 99 пациентов, вмешательство на печени и желчных протоках в сочетании с панкреатодуоденальной резекцией осуществлено десяти больным, остальным 89 –

без панкреатодуоденальной резекции. Послеоперационной летальности не было ни в одной группе, отдалённые результаты оказались сопоставимы – около 40% пятилетняя выживаемость в обеих группах [170]. В ретроспективной работе, в которой отражены результаты 85 пациентов с ХК, которым выполнены резекции печени в сочетании с ПДР, у 66 отмечены осложнения третьей степени и выше (77,6%), два пациента умерли в послеоперационном периоде (2,4%). Следует учесть, что преобладали обширные резекции печени (92,9%), резекция сосудов осуществлена почти трети больным (30,6%). В заключении авторы подчеркивают высокий риск осложнений, но невысокая летальность и неплохие отдалённые результаты (пятилетняя ОВ достигла 37,4%) оправдывают целесообразность ее выполнения [225].

Повторные резекции при внепечёночной ХК практически отсутствуют, в отличие от ререзекций при ВПХК. Тем не менее, полностью нельзя исключать возможность повторных операций у тщательно отобранных пациентов и при рецидиве, выявленном после резекции по поводу внепечёночной ХК, в частности – панкреатодуоденальную резекцию по поводу рецидива после изолированной резекции ВЖП [226].

Часть пациентов, которым невозможно выполнить резекцию ввиду значительного распространения опухоли на внутripечёочных протоки, но при отсутствии лимфогенного распространения и сосудистой инвазии, возможно выполнение трансплантации печени с предварительной неоадьювантной терапией. При этом достигнуты неплохие результаты – пятилетняя общая выживаемость достигает 73%, это наталкивает на мысль о преимуществе трансплантации перед резекцией у операбельных пациентов, особенно при наличии фонового заболевания [227]. В многоцентровой работе показаны несомненные успехи при трансплантации у неоперабельных пациентов с опухолью ВЖП. В исследование включено 287 пациентов, на этапе неоадьювантной терапии 24,7% ($n = 71$) пациентов были исключены из листа ожидания на трансплантацию. Общая пятилетняя выживаемость в группе включенных в исследование больных составила 53%, безрецидивная пятилетняя выживаемость в группе пациентов, которым выполнена трансплантация, достигла 65%. Несомненно, обращает на себя внимание тщательный отбор пациентов – подходят только пациенты с I-II стадией, при этом отмечена высокая частота исключения из протокола [228].

В работе Rea GJ было показано преимущество трансплантации при ПО перед резекцией: пятилетняя ОВ достигла 82% против 21%, $p=0,022$. Стоит отметить, что пациенты изначально получили химиолучевое лечение в рамках протокола предтрансплантационной терапии, у всех отсутствовали признаки поражения регионарных ЛУ, а решение о выполнении резекции или трансплантации принималось интраоперационно: резектабельным пациентам ($n = 26$) выполнялась резекция, нерезектабельным ($n = 28$) осуществлена трансплантация [229]. Мнения

выше упомянутых авторов о целесообразности трансплантации при ПО разделяет Breuer E с соавторами [230]. В обзорной статье 2022 года отмечено, что пятилетняя ОВ после трансплантации по поводу ПО превышает 70%, при этом наилучшие результаты получены в случае выполнения трансплантации при проксимальном раке ВЖП, выявленном на фоне предшествующего первичного склерозирующего холангита (79%). Авторы также справедливо отмечают, что разница в протоколах неоадьювантной терапии может отразиться на отдалённых результатах [200]. Допускаются трансплантации при наличии признаков местного распространения и наличия метастазов в регионарных ЛУ после успешной предоперационной терапии [142]. Среди российских коллег также есть определенный опыт трансплантации печени при нерезектабельной ПО после индукционной терапии. Предоперационная терапия включала фотодинамическую терапию (ФДТ), системную и регионарную химиотерапию. В трех случаях из шести удалось выполнить трансплантацию, у остальных выявлено прогрессирование заболевания. Убедительно об отдалённых результатах говорить преждевременно, но в одном случае пациент пережил 4 года от начала лечения и умер от неонкологических причин через 50 месяцев от старта индукционной терапии, остальные два пациента живы без прогрессирования через 12 и 29 месяцев от начала терапии [231].

1.9. Результаты хирургического этапа при раке общего желчного протока

При резектабельном раке ОЖП стандартная операция – ПДР, возможно ее выполнение в пилоросохранном варианте. Лимфодиссекция преследует удаление регионарных ЛУ [232]. С одной стороны, можно отметить много общего с вмешательством по поводу рака головки поджелудочной железы, с другой стороны – есть некоторые нюансы. В работе Yokoуama Y с соавторами отмечены такие анатомические особенности, как более узкий панкреатический проток и менее плотную паренхиму железы у большинства пациентов (95%) при раке ОЖП. Это в совокупности с большей толщиной паренхимы железы на уровне шейки привело к более частым послеоперационным специфическим осложнениям [85]. Ранее нами также отмечено достоверное ($p < 0,05$ для всех нозологий) увеличение осложнений со стороны культи поджелудочной железы при раке ОЖП (31%), раке фатерова соска (27%) и раке двенадцатиперстной кишки (31%) по сравнению с вмешательством по поводу протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы [233]. Летальность после ПДР составляет около 5%. В работе Nester C указано, что 90-дневная летальность после ПДР при раке ОЖП составила 7,1% ($n=127$ из 1782 пациентов), медиана ОВ достигла 30,1 месяцев в группе дополнительного лечения (против 22 месяцев без адьювантной терапии) [234]

Отметим, что прогресс хирургии в этой области, а также анестезиологии и реаниматологии позволили за последние тридцать лет снизить риск развития летальных осложнений при выполнении этой трудоемкой операции. Согласно нашим, ранее опубликованным данным, до 90-х годов прошлого столетия частота летальных случаев достигала 35%, при том что операции выполнялись, как правило, при опухолях периапулярной зоны без вовлечения магистральных сосудов, и, соответственно, без сосудистой резекции. В начале 90-х годов уровень летальности снизился до 16%, а за период с 1993 по 2003 гг. частота летальных случаев снизилась до 1,4%. Последующий рост летальности – около 5% – был связан, в первую очередь, с расширением показаний к операциям за счет сосудистых резекций. Нельзя сбрасывать со счетов расширение объемов операции за счет более широкой лимфодиссекции и резекции смежных органов [233].

В ретроспективной работе японских авторов, в которой отражены непосредственные и отдалённые результаты ПДР, выполненных по поводу рака ОЖП, отмечено, что в послеоперационном периоде умерло 14 пациентов из 441 (летальность - 3,2%), пятилетняя ОВ составила 41,3%. Стоит отметить, что в цитируемой работе из анализа отдалённых результатов исключено 65 пациентов, в том числе семь больных с отдалёнными метастазами, а также умершие в послеоперационном периоде ($n = 14$) [235].

В ретроспективном исследовании корейских коллег отмечено, что при R0 резекции и при отсутствии лимфогенных метастазов половина пациентов после ПДР переживают пятилетний срок, поражение ЛУ оказалось отрицательным прогностическим фактором (ОР 2,30, $p = 0,008$). Также фактором негативного прогноза при многофакторном анализе оказалась стадия T3/T4 (ОР 2,12, $P = 0,012$) [236].

В работе японских коллег, в которой отражены результаты лечения 105 пациентов с дистальной ХК, в качестве прогностических факторов указаны статус регионарных ЛУ, уровень СА 19-9 и нерадикальная резекция [237].

В американо-корейской работе глубина инвазии, выраженная в мм достоверно повлияла на отдалённые результаты, что в последующем повлияло на изменения TNM классификации [42, 43]. Аналогичные данные представлены в корейской работе [45].

Японские коллеги в работе 2023 года отметили, что выход опухоли за фиброзно-мышечный слой стенки протока достоверно и значительно ухудшает и БРВ (пятилетняя БРВ = 89% против 16%, $p < 0,01$), и ОВ (пятилетняя ОВ = 89% против 29%, $p < 0,01$), влияние сохранилось при многофакторном анализе. При однофакторном анализе отмечена тенденция в ухудшении БРВ при поражении ЛУ ($p = 0,051$), но этот параметр потерял свою значимость при многофакторном анализе [44].

Согласно систематическому обзору и метаанализу, проведенному Zhou Y с соавторами, в котором проанализированы результаты лечения 3258 пациентов из более чем 30 исследований, R0 резекции удалось выполнить 84% (от 46% до 100%), пятилетняя выживаемость в общей группе составила 37%. Для метаанализа подошли 25 исследований, негативными факторами прогноза оказались такие, как: нерадикальная операция (ОР 2,36, 95% ДИ 1,89–2,93), наличие метастазов в лимфатических узлах (ОР 2,35, 95% ДИ 1,89–2,93), периневральная инвазия (ОР 1,96, 95% ДИ 1,64–2,34), лимфоваскулярная инвазия (ОР 1,84, 95% ДИ 1,47–2,31), сосудистая инвазия (ОР 1,99, 95% ДИ 1,40–2,82), панкреатическая инвазия (ОР 2,13, 95% ДИ 1,39–3,27) и стадия Т три и более (ОР 1,56, 95% ДИ 1,25–1,93) [1].

Мета-анализ, осуществленной Wellner UF с соавторами, также показал, что периневральная инвазия (ПНИ, ОР 0,51; 95 % ДИ 0,40–0,64; $p < 0,00001$), метастазы в ЛУ (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,38–0,70; $p < 0,0001$), положительный край резекции (ОР 2,11; 95 % ДИ 1,36–3,30; $p = 0,001$) и низкая дифференцировка (ОР 1,77; 95% ДИ 1,39–2,25; $P < 0,00001$) были связаны с худшей ОВ [238].

В работе японских коллег, в которой представлены результаты лечения 129 пациентов с опухолью ОЖП, летальность составила 7% ($n = 9$). Сосудистые резекции осуществлены 11 больным, преобладали резекции воротной вены ($n = 10$). Истинная инвазия вены отмечена у восьми пациентов. При однофакторном анализе инвазия поджелудочной железы, ВВ, поражение ЛУ и наличие резидуальной опухоли оказались неблагоприятными факторами прогноза, при многофакторном анализе только инвазия ВВ сохранила свою прогностическую значимость ($p = 0,006$). Учитывая высокую летальность в группе резекций ВВ (20%), неудовлетворительные отдалённые результаты при ее инвазии (медиана ОВ составила три месяца, трехлетняя ОВ достигла лишь 17%), авторами сделан вывод, что при наличии признаков вовлечения ВВ при раке ОЖП дистальной холангиокарциноме случай следует считать погранично резектабельным [239]. В другом японском исследовании частота артериальной резекции составила 13,3% ($n = 8$ из 60). Необходимость артериальной резекции при раке ОЖП кратно ухудшила отдалённые результаты ОР 4,47 ($p = 0,0346$). Поражение ЛУ – также независимый фактор негативного прогноза, который ухудшил БРВ (ОР = 3,21; $p = 0,0142$) [240].

В нашей работе 2018 года, в которое было включено 77 пациентов, осложнения после ПДР при раке ОЖП развились в 68,8% случаев, отмечено четыре летальных случая (5,2%). Радикальные операции удалось выполнить в 83,1% случаев, резекция ВВ потребовалась восьми больным, у трех из них при патоморфологическом исследовании выявлена инвазия ВВ [160].

При внепечёночной ХК рецидив развивается у большинства пациентов после резекции [222]. В последнее время наметился определенный успех в лечении пациентов с указанной нозологией. Неплохие результаты опубликованы японскими авторами – прогрессирование после ПДР отмечено у 54% больных за пять лет при раке ОЖП. Чаще выявлялись отдалённые метастазы как первый признак возврата заболевания – они были диагностированы у 168 больных (43,2%), чаще всего в печени. Независимыми прогностическими факторами для БРВ были наличие пораженных ЛУ ($p < 0,001$), инвазия поджелудочной железы ($p < 0,001$) и ПНИ ($p = 0,001$). Пятилетняя БРВ достигла 70,6% для пациентов без каких-либо факторов риска, по мере выявления факторов негативного прогноза она снижалась: 50,3% для пациентов с одним фактором, 31,8% для пациентов с двумя факторами и 13,4% при наличии трех факторов [241].

В нашей работе 2018 года медиана ОВ составила 26 месяцев в группе с опухолью ОЖП ($n = 68$) и 30 – в общей группе пациентов с ХК ($n = 230$). R0 резекции ($p = 0,0125$), проведение химиотерапии в послеоперационном периоде ($p = 0,0219$), и отсутствие лимфогенных метастазов ($p = 0,0161$) оказались положительными факторами прогноза в общей группе больных с ХК [160].

Многофакторный анализ, осуществленный Chen Z, выявил, что положительный статус края резекции (медиана 20 месяцев против 29, $p = 0,002$), а также поражение ЛУ (медиана 20 месяцев против 29, $p = 0,017$) и предоперационное дренирование (медиана 22 месяцев против 29, $p = 0,03$) являются независимыми негативными факторами прогноза [125].

В своей работе Cloyd JM отметил, что при многофакторном анализе метастазы в ЛУ являются фактором, негативно влияющим на ОВ (ОР 4,68; 95% ДИ 1,52–14,42) [242].

В исследовании A Belkouz и соавт., которые проанализированы 454 случая из Национальной базы данных Нидерланд, определены следующие независимые прогностические факторы для трехлетней ОВ: возраст (ОР 1,02; 95% ДИ 1,01–1,03, $p = 0,001$), pT седьмой редакции классификации AJCC (ОР 1,43; 95% ДИ 1,07–1,90, $p = 0,015$) и категория pN восьмой редакции классификации AJCC (pN1: ОР 1,78, 95% ДИ 1,37–2,32; pN2: ОР 21, 95% ДИ 1,63–3,01, $p < 0,001$ при сравнении с N0 как для N1, так и для N2), статус края резекции (ОР 1,79, 95% ДИ 1,39–2,29, $p < 0,001$) и дифференцировка опухоли (ОР 2,02, 95% ДИ 1,62–2,53, $p < 0,001$). С использованием этих прогностических факторов была предложена прогностическая модель (www.pancreascalculator.com), при хорошем прогнозе трехлетняя ОВ достигла 65,4%, при промежуточном – 33,2% и при плохом – 11,8%. Стоит отметить, что при валидации предложенная модель достаточно точно предсказала прогноз среди 115 бельгийских пациентов, но прогностические возможности модели для группы больных из Вероны ($n = 49$) были субоптимальным [243].

В ряде других работ при дистальной локализации ХК поражение ЛУ и/или высокий LNR является негативным фактором. В работе коллег из Китая пятилетняя ОВ при наличии лимфогенных метастазов составила 19% против 43,2% ($p = 0,000$). Предикторами, указывающими на высокий риск поражения лимфатического аппарата, явились инвазия ВВ и уровень СА 19-9 выше 75 Ед/мл. Для пациентов с метастазами в ЛУ соотношение числа пораженных лимфатических узлов к удаленным также является независимым фактором прогноза. При этом показателе $\geq 0,13$ трехлетняя ОВ составила 6,3%, при соотношении менее 0,13 трехлетняя ОВ достигла 46,2%, $p=0,002$ [244]. В качестве прогностически значимого при раке ОЖП встречается также LNR менее 0,15 [245].

Существуют попытки использовать с прогностической целью возможности ПЭТ в определении метаболической активности, а также волюмометрию опухоли. Такой параметр, как уровень общего гликолиза очага более 13 при ПЭТ/КТ, предложено использовать как фактор негативного прогноза, который показал свою значимость ($p = 0,025$) в работе Lee EJ в мультифакторном анализе. С другой стороны, SUV и объем опухоли, показав свою значимость в однофакторном анализе, при многофакторном анализе свою значимость не подтвердили [71].

Целесообразность артериальных резекций, как ранее было отмечено, при дистальной ХК подвергается сомнению [44]. В этом аспекте интересна работа, в которой указывается на безопасность резекции правой печёночной артерии (ППА) без ее реконструкции ввиду клинически значимой коллатерали – краевой артерии ворот печени (hilar marginal artery) в области конfluence желчных протоков, соединяющей правую печёночную артерию с левой. Ретроспективно включено десять пациентов с опухолью ОЖП и резекцией ППА, результаты после псевдорандомизации были сопоставлены с результатами 40 больных с таким же диагнозом, но без резекции артерии. После пересечения ППА у всех пациентов отмечен артериальный кровоток в правой доле печени с помощью УЗИ и доплерографии, а также обратный кровоток из периферического отдела артерии. В работе не отмечено признаков некроза, абсцедирования правой доли печени, признаков печёночной недостаточности. Уровень осложнений был сходен с уровнем осложнений в группе больных без артериальной резекции. Отмечен один летальный исход из-за внутрибрюшного кровотечения из дефекта ОПА в области культи гастродуоденальной артерии ввиду ее аррозии, летальность составила 10,0% против 0 в контрольной группе, $p = 0,043$. Необходимость резекции значимо ухудшила БРВ (медиана БРВ 11 месяцев против 34, $p = 0,027$), отмечена тенденция в ухудшении ОВ (медиана ОВ = 21 месяц против 40, $p = 0,051$). При многофакторном анализе статус резекции R1 и время операции ≥ 360 минут оказались значимыми факторами риска, прогнозирующие более раннее рецидивирование (ОР 4,47, $p = 0,001$ и ОР 5,83, $p = 0,008$ соответственно) и смерть (ОР 4,36, $p = 0,001$ и ОР 4,67, p

= 0,017 соответственно). Авторы отметили в заключении, что необходимость резекции ППА ухудшает прогноз заболевания при однофакторном анализе, но наличие пятилетней ОВ оправдывают ее выполнение [246].

Согласно публикации японских авторов, ряду пациентов (6,8%) с дистальной холангиокарциномой может потребоваться резекция ВВ (n = 31 из 453). В группе сосудистых резекция время операции (510 против 427 мин; $p = 0,005$) и частота гемотрансфузий (48 против 30,7%; $p = 0,042$) оказались выше, чем в контрольной, но риски развития послеоперационных осложнений и летальности оказались сопоставимы. Лимфатическая, панкреатическая и периневральная инвазия, поражение ЛУ и более продвинутая стадия (T3/T4) чаще встречались у пациентов, перенесших резекцию ВВ. Частота нерадикальных резекций достигла 32% против 11,8% в группе контроля; $p = 0,004$). Отдалённые результаты оказались крайне низкими, однако и в этой группе достигнута пятилетняя ОВ (15 против 42,4%, $p < 0,001$). Стоит отметить, что при многофакторном анализе резекция ВВ потеряла свою значимость на ОВ. Многофакторный анализ показал, что возраст, кровопотеря, степень дифференцировки, ПНИ, инвазия поджелудочной железы, метастазы в ЛУ и состояние края резекции были независимыми факторами прогноза, негативно повлияв на ОВ [247].

При раке ОЖП для достижения радикализма при проксимальном распространении опухоли может потребоваться выполнение гепатопанкреатэктомии. Хирургические осложнения развиваются у большинства пациентов, однако небольшая летальность (2,4%) в специализированных центрах и неплохие отдалённые результаты, особенно в группе радикально выполненных операций и при отсутствии отдалённых метастазов, позволяют говорить о целесообразности операций подобного объема. Дифференцировка опухоли, необходимость резекции сосудов, инвазии паренхимы поджелудочной железы оказались дополнительными факторами негативного прогноза [225]. Более подробно о гепатопанкреатодуоденальных резекциях было отражено в разделе, посвященному хирургии опухоли проксимальных отделов желчных путей.

1.10. Лимфодиссекция при холангиокарциноме. Необходимость, минимально допустимый объем, спорные вопросы

Регионарными лимфатическими узлами для ВПХК являются ЛУ гепатодуоденальной связки (ГДС, N12), дополнительно для левосторонней локализации – ЛУ вдоль общей печёочной артерии (ОПА, N8), для правосторонней локализации – задняя панкреатодуоденальная группа ЛУ (N13), сходный путь лимфооттока характерен для ПО.

Регионарными ЛУ для дистальной локализации внепеченочной ХК являются ЛУ ГДС (N 12), спереди и сзади от головки поджелудочной железы (N 17 и N 13). Также нередко вовлечение при раке ОЖП чревных ЛУ (N 9), вдоль ОПА и ЛУ верхней брыжеечной артерии (ВБА, N 14). Высокая вероятность их поражения объясняет необходимость регионарной лимфодиссекции с удалением и изучением вышеперечисленных групп ЛУ [39, 43, 206, 248].

Ранее, лет 10-15 назад рутинное выполнение лимфодиссекции являлось предметом споров, в крупном исследовании De Oliveira с соавторами показано отсутствие положительного влияния рутинной лимфодиссекции при отсутствии признаков поражения регионарных ЛУ по данным обследования или интраоперационной ревизии [50]. В исследовании 2013 года также не получено улучшения отдалённых результатов при выполнении лимфодиссекции у пациентов с множественными метастазами, однако регионарная лимфодиссекция имело прогностическое значение при наличии одного узла в печени [249]. В ретроспективной работе 2016 года половине пациентов из 189 не выполнена лимфодиссекция при ВПХК [161]. Исследование за 2020 год не выявило положительной роли профилактической лимфодиссекции при ВПХК ни на общую ($p = 0,334$), ни на безрецидивную выживаемость (0,569) [181]. В работе 2022 Rhee H с коллегами, которые на основании данных МРТ и лабораторного обследования предложили дооперационную прогностическую модель у пациентов с ВПХК. В последующем данные предоперационного обследования были сопоставлены с морфологическими находками, и оказалось, что в препарате лишь у 155 из 316 (49,1%) больных выявлены ЛУ [82]. В многоцентровом японском исследовании, в которое включено 345 прослеженных пациентов с резектабельной ВПХК, лишь 68% была выполнена лимфодиссекция, при этом не отмечено влияние этого фактора на общую выживаемость ($p = 0,0881$) [16]. В итало-американской работе 2023 года при ретроспективном анализе большой популяции пациентов с ВПХК ($n = 3384$) за 2010-2018 гг. было отмечено, что у 29,8% больных статус ЛУ после операции неизвестен [152].

Лимфодиссекция при ВПХК не улучшила отдалённые результаты согласно данным метаанализа 2019 года – не отмечено существенных различий ни в ОВ (ОР 1,13; 95% ДИ 0,94–1,36, $p = 0,20$), ни в БРВ (ОР 1,23; 95% ДИ 0,94–1,60, $p = 0,13$) в группах лимфодиссекцией против группы без вмешательства на регионарных ЛУ [250]. Аналогичные результаты получены в более современном метаанализе 2022 года. ОР для пятилетней ОВ составило 0,8, $p=0,21$; пятилетней БРВ 0,85, $p = 0,62$) [251].

Тем не менее, несмотря на результаты ряда работ, указывающие на невысокую роль рутинной лимфодиссекции, большая часть хирургов настаивает на необходимости рутинной лимфодиссекции при ХК любой локализации [221, 244, 252, 253]. В первую очередь, это связано с высоким риском лимфогенного метастазирования – в работе Neuhaus P при ПО

поражение ЛУ выявлено у 47%, то есть, почти у половины [221]. Коллеги из Японии отметили, что ЛУ были поражены у 19 больных из 55 (34,5%) при дистальной ХК [44]. Согласно систематическому обзору, в которое включено 12 исследований (1075 пациентов), частота поражения ЛУ при БР колебалась от 23,8% до 93,3% [254].

Nevermann N предлагает перед резекцией по поводу ВПХК выполнить лимфодиссекцию ворот печени с исследованием ЛУ. При наличии пораженных ЛУ авторы не рекомендуют осуществлять крайне рискованные резекции, если это требуется для достижения радикализма, так как R0 резекция не улучшила отдалённые результаты у больных с положительными ЛУ ($p = 0,88$), а рутинную лимфодиссекцию объясняют высокой, до 50%, частотой поражения ЛУ и низкой точностью в определении регионарных метастазов по данным предоперационного обследования и интраоперационной ревизии [144].

Роль и необходимость лимфодиссекции при ВПХК показана в исследовании Yoh T, которое продемонстрировало, что даже в случае отсутствия указаний на поражение ЛУ по данным предоперационного обследования, выполнение рутинной регионарной лимфодиссекции улучшила прогноз жизни пациентов – пятилетняя ОВ достигла 65 против 46%, $p = 0,017$. Несмотря на улучшение отдалённых результатов, регионарный рецидив развивался одинаково часто в обеих группах, $p = 0,849$ [255].

В сходном по дизайну, но более современном ретроспективном исследовании коллег из Китая, включившем 563 пациента, которым выполнена резекция печени по поводу ВПХК при отсутствии поражения ЛУ, медиана ОВ оказалась выше в группе с лимфодиссекцией (35,4 месяца против 26, $p = 0,047$). До псевдорандомизации разницы в БРВ выявлено не было, $p = 0,992$. После псевдорандомизации пациенты в группе лимфодиссекции имели лучший прогноз, отмечено улучшение и ОВ (медиана 38 против 23 месяцев, $p < 0,001$), так и БРВ (медиана 15 против 13 месяцев, $p = 0,029$). При удалении восьми и более регионарных ЛУ также отмечено улучшение результатов – медиана ОВ достигла 48,5 месяцев против 31,1, $p = 0,025$, а медиана БРВ – 21 месяц против 13, $p = 0,043$. Авторы обращают внимание, что в 11,6% случаев ($n = 74$ из 637) метастазы в ЛУ были выявлены только при морфологическом исследовании, и делают вывод о целесообразности лимфодиссекции при ВПХК как для более корректного стадирования, так и для улучшения отдалённых результатов [256].

Опираясь на международные рекомендации, а также на результаты работ, которые показали эффективность лимфодиссекции, коллеги из Великобритании и США рекомендуют выполнять лимфодиссекцию ГДС с удалением не менее шести ЛУ при ВПХК [257].

В работе Nakayama T с соавторами при ВПХК ($n = 77$) рутинно выполнялась забрюшинная лимфодиссекция от чревного ствола до ВБА для исключения отдалённого

лимфогенного метастазирования, медиана удаленных узлов составила 10,5. При этом поражение забрюшинных ЛУ (15,6%, $n = 12$), которое оценивалось при срочном морфологическом исследовании, расценивалось как противопоказание к продолжению операции. Не лишним стоит отметить, что у двух пациентов результат оказался ложно отрицательным – при плановом исследовании в забрюшинных ЛУ, негативных при срочном исследовании, выявлены метастазы. Регионарная лимфодиссекция включала в себя диссекцию ГДС, удаление клетчатки с ЛУ вокруг ВВ, гепатикохоледоха, ОПА, за головкой поджелудочной железы. При левосторонней локализации удалялись ЛУ малой кривизны желудка [89].

При ВПХК поражение регионарных ЛУ вне пределов ГДС, как показал Zhang XF с соавторами на большом клиническом материале (включено 603 пациента), является дополнительным фактором негативного прогноза (медиана ОВ составила 14 месяцев в группе с поражением узлов по ходу вдоль ОПА или за головкой поджелудочной железы против 24 месяцев, $p=0,001$). Такие признаки, как поражение регионарных ЛУ, а также количество положительных ЛУ – до трех или три и более – также оказали значимое негативное влияние на отдалённые результаты. Авторы подтверждают, что рутинная лимфодиссекция с удалением не менее 6 ЛУ – обязательное условие при выполнении вмешательства по поводу ВПХК, а также предлагают дополнительно внести параметр N2 [143]. В более ранней работе этого же автора показано, что при даже при T1 возможно поражение регионарных ЛУ у пациентов с ВПХК [258].

При дистальной локализации внепеченочной ХК поражение ЛУ также, как правило, является негативным фактором: пятилетняя выживаемость составила 19% против 43,2% ($p=0,000$). Предикторами, указывающими на высокий риск поражения лимфатического аппарата, явились инвазия ВВ и уровень СА 19-9 выше 75 Ед/мл. Для пациентов с метастазами в ЛУ соотношение числа пораженных к удаленным ЛУ также оказалось независимым фактором прогноза. При этом показателе 0,13 и более пятилетняя выживаемость составила 6,3%, при соотношении ниже 0,13 пятилетняя ОВ достигла 46,2%, $p=0,002$. Оптимальным количеством удаленных ЛУ, по результатам работы, оказалось 24, $p=0,021$ [244].

Согласно исследованию Miura F, у пациентов с внепечёночной ХК лишь при инвазии, ограниченной слизистым слоем, не было выявлено лимфогенных метастазов, при вовлечении же фиброзно-мышечной пластинки метастатическое поражение ЛУ отмечено уже у 18% больных. И это при том, что опухоль на таких ранних стадиях инвазии встречается крайне редко – у 15% операбельных больных [56]. При анализе результатов хирургического лечения 257 случаев внепечёночной ХК, в том числе с дистальной локализацией ($n = 113$), оказалось, что у 34,6% ($n = 89$) выявлены метастазы в ЛУ. Медиана выживаемости была выше в группе без

пораженных ЛУ (53,5 месяца против 19,3 месяца, $p < 0,0001$) Стоит отметить, что при дистальной локализации число удаленных узлов было выше (медиана 12 против 3, $p < 0,001$). При изучении влияния на отдалённые результаты числа удаленных ЛУ оказалось, что в группе радикальных операций этот фактор имеет прогностическое значение ($p = 0,008$). Авторы заключают, что при проксимальной локализации холангиокарциномы необходимо удалять, как минимум, семь узлов, при дистальной – одиннадцать [206].

Результаты работы Li X, основанной на анализе 448 пациентов с резектабельной дистальной ХК, показали, что соотношение пораженных ЛУ к удаленным (0,45) имеет большую прогностическую значимость, чем факт поражения ЛУ, что свидетельствует о необходимости выполнения рутинной лимфодиссекции при указанной локализации ХК. Более того, автор рекомендует удалять более 11 ЛУ [259]. Согласно работе, в которую включен опыт 24 центров, частота поражения регионарных ЛУ при дистальной холангиокарциноме составила 42% ($n = 157$), этот фактор оказался признаком негативного прогноза [260].

Gyoten K и соавт. отметили, что в их работе среди 28 пациентов с ПО с «клинически негативными ЛУ» при морфологическом исследовании у 11 больных выявлены лимфогенные метастазы (39,3%) [210]. В исследование из института Нагойя включено 320 пациентов с ПО, всем пациентам выполнена лимфодиссекция. Метастазы в ЛУ выявлены у 45% больных. Поражение ЛУ оказалось независимым прогностическим фактором ($p = 0,045$). Стоит отметить, что поражение забрюшинных ЛУ достоверно не ухудшило прогноз пациентов по сравнению с регионарным метастазированием ($p = 0,058$). LNR 0,2 и менее при унивариантном анализе показало свою значимость, но при мультифакторном анализе свою значимость потеряло. Немаловажно, что удаление менее пяти ЛУ явилось дополнительным неблагоприятным прогностическим фактором в группе радикальных резекций без поражения ЛУ [261].

В любом случае, выполняя вмешательство по поводу ХК, необходимо ориентироваться на рекомендации American Joint Committee on Cancer в объеме лимфодиссекции для адекватного стадирования [37].

Целесообразность рутинной забрюшинной лимфодиссекции при ХК требует дальнейших исследований, ее роль будет изучена в проспективном рандомизированном исследовании ChiCTR1800015688, в которое планируется включить более 700 пациентов из 15 центров [262].

Любопытно применение метода изучения путей распространения индоцианина зеленого (ИЦЗ) по лимфатическому аппарату при внутрипечёночном околоопухолевом введении препарата при планировании резекции печени, в том числе при БР. Осложнений от введения ИЦЗ не отмечено. Удалось проследить путь лимфооттока у 14 пациентов (77,8%, и накопление

препарата в регионарных ЛУ у 13 (72,2%) больных, в одном случае наблюдался изолированный отток в диафрагмальные узлы [68].

В своей работе Zhang Y с коллегами оценил эффективность применения ИЦЗ для визуализации лимфатического дренажа и оценку его клинического применения при лапароскопическом вмешательстве на левой доле печени с лимфодиссекцией по поводу ВПХК. Двадцать пациентов включено в исследуемую группу, восемнадцать – в контрольную, без использования ИЦЗ. Стоит отметить, что лишь у двенадцати пациентов (60,0%) удалось полноценно применить метод, у всех из них отмечено флуоресцентное окрашивание восьмой и двенадцатой групп ЛУ, у девяти пациентов - тринадцатой группы, и у одиннадцати – седьмой группы ЛУ. Медиана удаленных ЛУ оказалась выше в исследовательской группе 7,0 (6,0–8,0) против 3,5 (3,0–5,0), $p < 0,001$). Несколько смущает тот факт, что результаты пациентов, которым не планировался применяться метод и пациенты, у которых метод не удалось полноценно воспроизвести, объединены для последующего анализа. В дальнейшем следует быть готовым к такому варианту, а при развитии и внедрении метода – учесть и снизить влияние факторов, которые не позволили полноценно проследить пути лимфооттока [263].

1.11. Достижение радикализма при холангиокарциноме

Одна из задач адекватной лимфодиссекции – соблюдение радикализма операции. Несомненно, этой же цели следует и вмешательство на первичном очаге, предполагая, при необходимости, расширение объема операции при выявлении большего распространения, чем предполагалось ранее. При ХК порой трудно соблюсти адекватный край резекции, особенно это актуально при ПО, где частота R0 резекции может составлять лишь 59%. У больных с местнораспространенными формами ВПХК этот показатель также невысок, в работе Sano T он составляет 73% [170]. В работе 2023 года отмечено, что из 3384 больных с ВПХК радикальный край резекции удалось достигнуть менее чем у 80% больных ($n = 2545$) [152].

При этом статус края резекции, как правило, является одним из важных прогностических факторов при любой локализации ХК. В работе Tsukahara T с коллегами оказалось, что даже при выявлении неинвазивной карциномы в крае резекции при внепечёночной ХК результаты операции оказались хуже, чем при R0 резекции, авторы рекомендуют, там, где это возможно, избегать нерадикальных резекций [264]. При ВПХК так называемый «васкулярный» положительный край резекции оказал свое негативное влияние наравне с «паренхиматозным» положительным краем, трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 35% при R0 резекции, 25% при «паренхиматозном» R1 крае резекции и 10% при «васкулярном» R1 крае (р

= 0,019). Стоит отметить, что в случае развития внутрипечёночного рецидива частота повторных вмешательств в группе R0 составила 24%, в группе «паренхиматозных» R1 резекций – 7,5%. Повторных вмешательств при положительном «сосудистом» крае резекции не было [190]. К аналогичному выводу о недопустимости выполнения «васкулярной» R1 резекции без веских на то оснований пришел Torzilli G, но указав на сходные отдалённые результаты при «паренхиматозном» и «васкулярном» положительных краях резекции [265]. Для достижения края резекции, свободного от опухоли, может потребоваться сосудистая резекция. Отмечено, что резекция ВВ или НПВ, несмотря на увеличение риска послеоперационных осложнений и летальности, оправданы ввиду хороших отдалённых результатов, особенно в группе без поражения регионарных ЛУ в случае соблюдения адекватных краев резекции [265].

Nevermann N и соавт. при ВПХК также рекомендуют ориентироваться на статус ЛУ при планировании обширного вмешательства с возможной резекцией воротных структур. Авторы отмечают, что выполнение агрессивного вмешательства для достижения радикализма целесообразно только у пациентов с N0 статусом (медиана БРВ 50 месяцев против 9, $p = 0,004$), для чего всем пациентам выполняют срочное морфологическое исследование удаленных регионарных ЛУ. Более того, в группе N0R0 важное значение имело расстояние от опухоли до края резекции > 10 мм ($p = 0,048$). И, напротив, в группе N+ не было разницы в БРВ при сравнении групп больных с R0 или R1 резекцией (9 месяцев в обеих группах, $p = 0,88$) [144].

В метаанализе 2023 года было показано, что соблюдение ширины края резекции от опухоли в 10 мм и более благоприятно сказывается на прогнозе при ВПХК. В группе с краем < 10 мм ОР прогрессирования составил 1,51 (95% ДИ 1,14-2,00), ОР смерти – 1,49 (95% ДИ 1,20-1,84). Авторы также подчеркивают, что особенно актуально соблюдение широкого края, свободного от опухоли, при солитарном узле и отсутствии регионарных метастазов [266].

При ПО соблюдение края резекции, свободного от опухоли, представляет наиболее тяжелую задачу. Уровень R0 резекций в работе японских коллег при ПО составил 65,3%, несмотря на рутинное применение внутрипротокового УЗИ, биопсии протоков, в том числе из протоков остающейся части печени [35]. В работе Shinohara K с коллегами частота R1 резекций при ПО составила 17,8% - 85 из 478. При этом только 33 из них имели изолированный положительный край резекции протока. Еще у 37 пациентов изолировано выявлен положительный радиальный край резекции, у пятнадцати пациентов выявлено сочетание обоих признаков. Таким образом, у 52 пациентов выявлен положительный радиальный край резекции (61,2% от всех микроскопически нерадикальных резекций). Источником нерадикальной резекции у 20 пациентов был край печёночной трансекции, у 32 – элементы ГДС. При левосторонней гемигепатэктомии чаще определялись опухолевые клетки в крае резекции

печени (9,2% против 1,9%, $p < 0,001$), также при левосторонней гемигепатэктомии достоверно чаще определялись опухолевые клетки в области ГДС (8,7% против 3,6%, $p = 0,031$). Положительный радиальный край резекции достоверно ухудшил отдалённые результаты (медиана ОВ 2,1 года против 4,9 лет, $p < 0,001$), как и положительный край резекции печёночного протока [267].

В европейской работе на более скромном опыте из 75 пациентов с ПО частота R1 резекций оказалась выше, чем в работе Shinohara K – 45,3% ($n = 34$), прогноз в этой группе пациентов был достоверно хуже ($p = 0,019$). Изолированное вовлечение радиального края резекции отмечено у 17 пациентов, и этот фактор не оказал достоверного влияния ни на общую (медиана ОВ 43,9 месяца против 39,5, $p=0,361$), ни на безрецидивную (медиана БРВ – 20 месяцев против 30, $p=0,39$) выживаемость. Авторы делают выводы, что статус радиального края резекции не обладает такой прогностической значимостью, как статус края резекции протока [268]. Стоит указать, что наличие в крае резекции протока внутриэпителиальной билиарной неоплазии high grade не ухудшило отдалённые результаты по сравнению с R0 резекцией (медиана 41 месяц против 36 месяцев, $p > 0,5$) [269].

Про незначимость наличия билиарной неоплазии, включая high grade и даже carcinoma in situ, в проксимальном крае резекции при хирургическом вмешательстве по поводу ПО указывает также Yoo T (медиана ОВ порядка 30 месяцев во всех трех группах, $p = 0,45$). В исследование включено 96 пациентов. При этом медиана ОВ в группе с положительным краем резекции за счет инвазивной карциномы составила 21 месяц, $p = 0,05$. Отступ от опухоли при R0 резекции на ОВ влияния не оказал ($p = 0,234$). Примечательно, что положительный дистальный край резекции также не оказал столь существенного влияния на выживаемость, медиана ОВ составила 30 месяцев против 33 месяцев, $p=0,628$. Лишь «истинно» положительный (инвазивный рак) проксимального края резекции протока ($p = 0,007$) и поражение ЛУ ($p<0,001$) имели прогностическое влияние. Авторы предполагают, что на основании этих данных нет необходимости в дополнительном выполнении ПДР при определении R1 резекции за счет дистального края резекции. При этом стоит, помимо всего прочего, с пристрастием учесть статус пациента и переносимость им операции в объеме гепатопанкреатодуоденальной резекции [270].

В работе Shiraki T на 74 пациентах показаны сложности срочного морфологического исследования при внепечёночной ХК любой локализации. Оказалось, что при срочном морфологическом исследовании трудно дифференцировать билиарную неоплазию от нормального эпителия или инвазивного рака, частота расхождения срочного диагноза с плановым ответом достигает 32%. Однако, учитывая сходные данные по общей и

безрецидивной выживаемости в группе с негативным краем резекции и группе с признаками билиарной неоплазии, авторы предлагают их объединить как негативный край резекции. В этом случае частота совпадения достигает 95% [271].

Воспалительные изменения в протоке приводит высокому уровню ложноотрицательных результатов срочного морфологического исследования: до 16% при плановом исследовании статус края резекции меняется с R0 на R1 [205, 272, 273]. Напротив, в работе японских авторов уровень ложноотрицательных результатов составил лишь 1 % [61].

Есть противоположные мнения относительно влияния ререзекции при наличии в крае резекции инвазивной карциномы. В работе Shingu Y было показано, что дополнительная резекция в случае положительного края не всегда возможна, удалось выполнить лишь у 12 пациентов из 17 с позитивным краем инвазивного рака, только у восьми достигнут негативный край. Но даже у этих восьми пациентов отдалённые результаты оказались достоверно хуже, чем в группе с изначально отрицательным краем резекции и сопоставимы с пациентами, у которых оказался край резекции положительный [274].

В работе Kawano F и соавт. показано, что выполнение срочного морфологического исследования проксимального края резекции протока во время операции по поводу ПО не оправдало себя. Стоит отметить высокую частоту положительного дистального края резекции – 19% (49 из 257), однако эти пациенты, а также больные с неуточненными данными в дальнейшем не учитывались. В окончательный анализ были включены результаты лечения 190 пациентов, положительным считался как край с инвазивным раком, так и с карциномой *in situ* – 36% (n=69). Только 20 пациентам из 69 удалось выполнить ререзекцию, и только в 11 случаях вторая резекция оказалась микроскопически радикальной (14,5%), а при сравнении отдалённых результатов оказалось, что прогноз этой группе значимо хуже, чем в группе пациентов, у которых удалось добиться негативного края во время первичной резекции. Кроме того, БРВ и ОВ в R0 группе за счет ререзекции и в группе R1 резекции были сопоставимы: 14 против 16 месяцев ($p=0,98$) и 23 против 25 месяцев ($p=0,63$), соответственно. Авторы это связывают с большей биологической агрессивностью опухоли в группе R1 за счет первичной резекции, и в подтверждение этого указывают, что отмечена тенденция к увеличению уровня РЭА и СА 19-9 в этой группе пациентов, а также уровня ПНИ, достоверно чаще были поражены ЛУ. Фактор R1, достигнутый при первичной резекции, сохранил свою значимость при многофакторном анализе ($OR = 2,4$, $p = 0,007$), и уже не было разницы, была ли выполнена ререзекция и какой статус радикализма был достигнут за счет ререзекции [61]. И, напротив, в работе Zhang XF и соавт. была показана положительная роль ререзекции при первоначально осуществленной R1 операции. Анализу подвергнуты результаты лечения 215 пациентов, которым выполнено

срочное исследование (83,7%), положительный край резекции выявлен у 80 (37,2%), ререзекция осуществлена в 58 случаях (72,5%), свободный край резекции при дополнительном вмешательстве достигнут у 29 (36,3% от первичных R1 операций и 50,0% от выполненных ререзекций). Увеличения осложнений и летальности в группе ререзекций отмечено не было. При нерадикальной резекции при однофакторном анализе отмечена тенденция в ухудшении отдалённых результатов (медиана ОВ 18,5 месяцев против 22,3, $p=0,08$). При достижении радикального края резекции за счет ререзекции медиана ОВ оказалась сопоставима с группой первично радикальной операции (30,6 против 22,3 месяцев, $p = 0,804$). При многофакторном анализе именно окончательный микроскопически нерадикальный край резекции оказался неблагоприятным фактором прогноза (ОР1,3; 95% ДИ 1,0–1,7, $p = 0,027$), а способ достижения R0 резекции на отдалённые результаты не влиял (ОР 0,9; 95% ДИ 0,4–2,3, $p = 0,829$) [205].

Ribero D, опираясь на результаты срочного морфологического исследования, ререзекцию желчного протока при ПО выполнил 18 пациентам. После дополнительной резекции край резекции, свободный от опухолевых клеток, был достигнут у 13 пациентов. В конечном счете восемь пациентов были классифицированы как R1, а 67 — как R0 (54 первичных R0 и 13 вторичных R0). Медиана ОВ пациентов, перенесших вторичную резекцию R0 (30,6 месяцев), была аналогична таковой у пациентов с первичной резекцией R0 (29,3 месяцев) и значительно лучше, чем у пациентов R1 (14,9 месяцев, $p = 0,026$). Также отмечена одинаковая БРВ при R0 резекции — независимо от того, потребовалось ли выполнение ререзекции. Но в группе ререзекцией достоверно чаще развивалось желчеистечение — 44,4% против 17,5%, $p=0,02$ [275].

При раке ОЖП дополнительная резекция положительного проксимального отдела ВЖП увеличивает риск образования билиарной фистулы, но при этом обеспечивает значительное улучшение ОВ и должна быть, по мнению Луи S, по возможности предпринята [244].

Исходя из результатов хирургического и комбинированного лечения 91 пациента с внепечёночной ХК, Hernandez J делает вывод, что вполне допустимо планировать операции с высоким риском выполнения микроскопически нерадикального вмешательства. В цитируемой работе отдалённые результаты в R1 и R0 группах оказались сопоставимы, что входит в определенное противоречие с ранее упомянутыми исследованиями. Достоверное влияние на ОВ ($p=0,004$) оказала стадия заболевания, а добавление адъювантной терапии позволило улучшить ОВ, медиана ОВ составила 33 месяца против 19, $p = 0,046$ [276].

Положительная роль исследования проксимального края резекции при операции по поводу рака ОЖП показана в работе Chen Z и соавт. Проанализированы результаты 107 ПДР, срочное исследование выполнено половине ($n = 50$), в 10 случаях выявлен положительный край резекции, что потребовало ререзекции протока — у всех достигнут негативный край резекции в

результате дополнительной резекции. В группе без срочного исследования ($n = 57$) в девяти случаях выявлена опухоль в крае резецированного протока. Срочное исследование с последующей ререзекцией позволило достоверно снизить долю нерадикальных операций (0 против 15,8%, $p=0,003$). Медианы ОВ в группах со срочным исследованием и без такового не отличались (28 и 27 месяцев, соответственно, $p = 0,347$). Однако именно радикализм операции оказал влияние на ОВ – медиана достигла 29 месяцев в группе R0 резекции ($n = 98$) против 22 (R1 резекция, $n = 9$), $p = 0,006$. При этом способ достижения радикального края резекции – за счет первичной резекции, или за счет ререзекции – роли не играл ($p = 0,211$). Многофакторный анализ подтвердил влияние положительного статуса края резекции ($p = 0,002$) [125].

1.12. Операции при отдалённых метастазах

Поражение забрюшинных ЛУ, как правило, является препятствием к выполнению хирургического вмешательства при ХК любой локализации ввиду резкого ухудшения отдалённых результатов при наличии такого фактора [277]. Nakayama T с соавторами поражение забрюшинных ЛУ ($n = 12$) при ВПХК, которое оценивалось при срочном морфологическом исследовании, расценивал как противопоказание к продолжению операции. Стоит отметить, что срочное исследование не всегда позволило выявить опухолевые клетки при их наличии – у двух пациентов результат оказался ложноотрицательными, а при плановом морфологическом исследовании в забрюшинных ЛУ метастазы были выявлены [89]. Поражение забрюшинных ЛУ стадируется как M1, и стандартное лечение в этом случае заключается в системной терапии [88].

Однако еще в 2011 году Murakami Y опубликовал данные своего исследования по изучению выживаемости пациентов с поражением забрюшинных ЛУ при разной локализации БР после хирургического лечения. Оказалось, что пятилетняя ОВ в этой группе составила 24%, что достоверно не отличалось при поражении регионарных ЛУ (31%, $p = 0,61$). Стоит отметить, что при отсутствии лимфогенных метастазов пятилетняя ОВ достигла 72%. Автор высказал предположение, что в случае выявления забрюшинных метастазов не стоит отказываться от выполнения радикальной операции [278].

Согласно обзору и метаанализу 2016 года поражение забрюшинных ЛУ – негативный фактор прогноза. Однако авторы заключают, что у ряда отобранных пациентов возможно выполнение операции даже при наличии такого признака. В том числе могут быть оправданы повторные вмешательства при рецидиве заболевания в виде метастазов в ЛУ забрюшинного коллектора. Более того, при сравнении отдалённых результатов в группах с регионарным и

отдалённым лимфогенным метастазированием авторы не выявили достоверного отличия в выживаемости в зависимости от изучаемого фактора [279]. Определенные сомнения в корректности стадирования в зависимости от локализации пораженных ЛУ при ВПХК вызывает тот факт, что лимфоотток от печени отличается разнообразием, а первые лимфогенные метастазы могут быть выявлены в ЛУ, которые формально не являются регионарными [280].

В работе Qin T с соавторами обращает на себя внимание высокая частота операций при отдалённых гематогенных (8,7%) и лимфогенных метастазах (18,7%) в группе «открытых» операций у больных с ПО. При лапароскопическом доступе также были пациенты с отдалёнными гематогенными (3,8%) и лимфогенными метастазами (12,7%), которым выполнены курабельные резекции [202]. В исследовании Ebata T наличие отдалённых метастазов не остановило хирургов в выполнении гепатопанкреатэктомии. Отдалённые метастазы выявлены у десяти пациентов (11,8%), чаще диагностировались метастазы в печени ($n = 4$) или забрюшинных ЛУ ($n = 4$), у двух пациентов выполнена локальная перитонэктомия по поводу метастазов по брюшине. Трехлетняя ОВ в этой группе составила 11,3% против 2,9% при отсутствии резекции [225].

В работе 2021 года поражение забрюшинного лимфоколлектора не было абсолютным противопоказанием к операции при внепечёчной ХК, в этой группе пациентов отдалённые результаты резекции были сопоставимы с результатами хирургического лечения в группе больных с регионарными метастазами – медиана ОВ достигла 33,7 против 36 месяцев [93].

Как указывалось ранее, в разделе, посвященном повторным вмешательствам при прогрессировании после курабельной резекции, отмечена целесообразность удаления внепечёчных очагов при метастазах в легких, яичниках и даже костях, но только при их изолированном поражении [161]. Аналогичное мнение у японских коллег, которые при рецидиве заболевания после резекции печени поводу ВПХК выполняли не только ререзекции печени, но также выполняли резекции легкого, адреналэктомию, а также резекцию брюшной стенки [16].

1.13. Малоинвазивная хирургия при холангиокарциноме

Набирают рост малоинвазивные технологии в гепатопанкреатобилиарной хирургии, в том числе и при ХК. Это касается как внутри-, так и внепечёчной форм. В целом, лапароскопическая резекция печени в сочетании с регионарной лимфодиссекцией для отдельных хирургов, владеющих методом, не представляет большего труда, чем открытая

операция, не отмечено ухудшения непосредственных и отдалённых результатов [181, 281]. В работе Ratti F не выявлено увеличения частоты осложнений, объема кровопотери при лапароскопической резекции. Медиана ОВ оказалась меньше в группе малоинвазивного доступа (51 месяц против 63), однако разница статистически незначима [281]. С другой стороны, Kang SH отмечает, что при лапароскопической резекции реже выполнялись лимфодиссекция (26,0% против 70,8%, $p=0,004$), в меньшем числе случаев диагностировались метастазы в ЛУ (16,7% против 37,5%, $p=0,006$). Также стоит отметить, что до проведения псевдорандомизации в группе с лапароскопической резекцией достоверно реже выполнялись обширные операции (66,7% против 88,3%, $p = 0,029$), но для последующего сравнения группы были сбалансированы по этому параметру (75%). Справедливости ради стоит отметить, что доступ не имел влияние на отдалённые результаты, в том числе – и после проведения псевдорандомизации. Трёхлетняя ОВ составила 75,6% в открытой группе и 74,8% в лапароскопической группе ($p = 0,710$), тогда как трёхлетняя БРВ составила 41,8% в «открытой» группе и 59,9% – в лапароскопической ($p = 0,350$) [181]. Роботические вмешательства также возможны при ВПХК. Их применение не снизило радикальность операции ($p = 0,428$) по сравнению с «открытыми» резекциями и не ухудшило отдалённые результаты [282]. Аналогичные результаты получены американские коллеги [283].

Как было показано в ретроспективной работе японских коллег, возможно выполнение повторных резекций малоинвазивным доступом при рецидивах первичных и вторичных опухолей печени, включая ХК (1,7%, $n=49$). Летальность оказалась менее 1% в обеих группах ($p = 0,4$), а время операции (медиана 242 мин против 295 мин, $p < 0,0001$), частота осложнений (7,5% против 18,1%, $p < 0,0001$), объем кровопотери (медиана 65 мл против 525 мл, $p < 0,0001$) и необходимость интраоперационной гемотрансфузии (11,3% против 25,1%, $p < 0,0001$) достоверно отличались в лучшую сторону при операциях лапароскопическим доступом. Разница сохранилась и при анализе результатов после псевдорандомизации [193]. При метаанализе восьми опубликованных исследований с включением 2872 пациентов, помимо подтверждения положительных результатов лапароскопической резекции в виде снижения объема кровопотери ($p = 0,002$), частоты гемотрансфузии ($p = 0,003$), уровня осложнений ($p = 0,003$) и длительности послеоперационного койко-дня ($p = 0,05$), отмечено достоверное снижение частоты выполнения лимфодиссекции при лапароскопическом подходе ($p=0,007$). Кроме того, авторы отмечают, что в группе малоинвазивной хирургии размер узла был достоверно меньше ($p = 0,0001$), а необходимость выполнения обширной резекции – реже ($p < 0,00001$). Можно сделать предположение, что нередко от выбора в пользу малоинвазивного метода хирургов может оттолкнуть большая распространенность опухоли, что делает сравнение

результатов между методами некорректными. Как и в предыдущей работе, обращает на себя внимание, что выбор подхода – малоинвазивный или традиционный – не оказал влияния на отдалённые результаты [284]. В метаанализе 2020 года также отмечено отсутствие ухудшения отдалённых результатов при лапароскопическом вмешательстве, но указано на значимое снижение уровня лимфодиссекции (OR = 0,12; 95% ДИ 0,06,-0,25, $p < 0,0001$) [285].

Что касается лапароскопических вмешательств при внепечёночной ХК, то это остается уделом высокоспециализированных клиник и выполняется, как правило, у отобранных пациентов. Широкому внедрению малоинвазивных технологий в эту нишу мешает наличие сложного реконструктивного этапа, а при проксимальной локализации – необходимость удаления первого сегмента печени [286]. Тем не менее, накоплен определенный опыт малоинвазивной хирургии и при внепечёночной ХК [200].

В ретроспективной работе описан опыт 24 лапароскопических резекций, выполненных в одном центре по поводу ПО. Всем пациентам выполнена обширная резекция печени с резекцией протоков. Стоит подчеркнуть, что преобладали пациенты с опухолями Bismuth III и Bismuth IV (37,4% и 54,2%, соответственно). R0 резекцию удалось выполнить 19 пациентам (79,1%). В послеоперационном периоде умер один пациент, осложнения отмечены в 79,1%, осложнения по Clavien-Dindo III и выше – у четырех пациентов. Стоит отметить, что в анализ не вошли результаты лечения пяти пациентов, которым выполнена конверсия ($n = 5$) ввиду осложнений или технических трудностей во время лапароскопического этапа. Трёхлетняя ОВ достигла 49,1%. Авторы делают логичный вывод, что лапароскопическая резекция при ПО допустима, может относительно безопасно выполняться опытным специалистом у тщательно отобранных пациентов, при этом соблюдаются онкологические принципы и достигнуты приемлемые отдалённые результаты. Несомненно, что, несмотря на все вышеперечисленное, невозможно говорить о ее широком внедрении в рутинную практику [91].

В многоцентровом исследовании Jingdong L, в которой собраны результаты 158 малоинвазивных (лапароскопических и роботических) резекций по поводу ПО, указан высокий уровень R0 резекций (81,6%), вполне допустимые время операции (411 ± 129 мин) и кровопотеря (478 ± 706), невысокая летальность (3,8%) и приемлемый уровень осложнений (51%). В работе отражен поразительно низкий уровень билиарных фистул (1,4%). Пациенты с опухолями Bismuth III-IV преобладали (66%). Стоит отметить, что в анализ вошли результаты лечения 20 пациентов, которым осуществлена конверсия в лапаротомию, кроме того, следует указать на невысокий уровень отдалённых результатов: пятилетняя ОВ составила 19,2%, медиана ОВ едва достигла двух лет. Авторы отмечают, что результаты малоинвазивных вмешательств не уступают результатам открытых операций, но акцентируют внимание, что все

десять учреждений, которые осуществляли лапароскопические или роботические операции, являются высокопотокowymi центрами по малоинвазивным вмешательствам, и эти результаты далеки для достижения в центрах с меньшим опытом [287]. В многоцентровой работе Qin T с коллегами на большом материале из 467 пациентов с ПО сравнил отдалённые и непосредственные результаты открытых ($n=306$) и лапароскопических вмешательств ($n=161$). Группы достоверно не отличались по распространённости заболевания, включая классификацию Bismuth-Corlette и TNM классификацию, а значимые отклонения по ряду признаков были в последующем нивелированы с помощью псевдорандомизации. Стоит отметить высокую – более 25% - частоту выполнения операции при четвертой стадии по классификации Bismuth-Corlette в обеих группах.

Послеоперационные осложнения в виде кровотечения, образования билиарных свищей или абсцессов, печёночной недостаточности встречались одинаково часто независимо от доступа. При однофакторном анализе медиана ОВ не была достигнута в группе малоинвазивных операций (против 22 месяцев при открытых операциях, $p=0,024$). Это можно связать с большей частотой сосудистых резекций и сложных билиарных реконструкций в группе открытых операций, а также более частым назначением послеоперационной дополнительной терапии в малоинвазивной группе. Стоит отметить, что значимость влияния доступа на отдалённые результаты при многофакторном анализе была утеряна ($p = 0,915$). Авторы заключают, что, учитывая сопоставимый прогноз и непосредственные результаты открытого и лапароскопического вмешательства, малоинвазивная хирургия при ПО оправдана, в том числе – при IV стадии по Bismuth-Corlette [202].

Лапароскопические ПДР, несмотря на свою сложность, нередко выполняются в специализированных центрах, в том числе и при БР. Некоторым сдерживающим фактором послужили результаты широко известного незаконченного рандомизированного исследования Leopard-II, целью которого было изучение влияния доступа на результаты ПДР при раке поджелудочной железы и опухолях периапулярной зоны, в том числе и при ХК. Включено 13 пациентов с ХК, лапароскопический доступ осуществлен пяти из них. Всего в исследование до его прекращения включено 105 пациентов со злокачественными опухолями поджелудочной железы и периапулярной области без признаков сосудистой инвазии. Третья фаза исследования прекращена комиссией по мониторингу данных и безопасности из-за высокой послеоперационной летальности вследствие осложнений в группе лапароскопических резекций (10% против 2% в группе открытых операций), несмотря на отсутствие статической значимости ($p = 0,2$). Уровень осложнения III степени по Clavien-Dindo или выше (50% против 39%, $p = 0,26$) и частота панкреатических свищей степени В/С (28% против 24%, $p = 0,69$) оказались

сопоставимы между группами [288]. С другой стороны, есть публикации об отсутствии летальных случаев при лапароскопической ПДР с резекцией воротной/верхней брыжеечной вены по поводу рака поджелудочной железы с инвазией в магистральные сосуды [289].

Опыт малоинвазивных ПДР при БР отражен в работе Zhu Y. При сравнении непосредственных результатов 60 «открытых» и 45 лапароскопических ПДР, выполненных больным раком ОЖП, в последующем были сбалансированы по основным признакам (всего 60 пациентов в соотношении 1:1. Отмечена меньшая кровопотеря в группе малоинвазивного доступа (292,67 мл против 519,17 мл, $p = 0,002$). При однофакторном анализе малоинвазивное вмешательство оказалось более предпочтительным, медиана ОВ достигла 67,9 месяцев против 47,4, $p = 0,002$. Однако при многофакторном анализе влияние доступа свою значимость потеряло. Сохранили свою значимость такие факторы, как повышенный уровень СА 19-9 ($p = 0,048$) и РЭА ($p = 0,031$), а также лимфогенные метастазы ($p = 0,023$) [290].

В ретроспективной работе корейских авторов также не выявлено негативного влияния малоинвазивного доступа на непосредственные и отдалённые результаты при раке ОЖП [291]. В рандомизированной работе индийских авторов, изучивших результаты лечения 64 пациентов, которым были выполнены лапароскопические ($n = 32$) или открытые ($n = 32$) ПДР при разных злокачественных опухолях, включая рак ОЖП ($n = 10$), отметили, что медиана продолжительности пребывания в стационаре после операции была больше при «открытой» резекции ($p = 0,001$), кровопотеря также была больше в группе «открытых» операций (401 мл против 250 мл; $p < 0,001$). Объем лимфодиссекции и частота R0 резекций были сопоставимы. Уровень осложнений не отличался, в каждой группе был отмечен один летальный исход [292].

1.14. Операции при изначально нерезектабельной холангиокарциноме

Около 20% больных раком ВЖП, по данным Kingham TP, могут быть подвергнуты хирургическому лечению, остальные пациенты являются неоперабельными ввиду местного распространения или наличия отдалённых метастазов [222]. Показатели резектабельности при ВПХК также оставляют желать лучшего [149]. Как было показано в исследовании TOPAZ-1, только у 13,9% неоперабельных БР причина в отказе хирургического этапа – местное распространение [293]. В исследовании же Thol F частота отказа в операции ввиду местного распространения выше и достигло 60%. Эту разницу нельзя объяснить отличиями в локализации рака, так как она практически идентична в обоих исследованиях. Отчасти это можно связать с тем, что в последнем исследовании чаще (40% против 19,1%) терапия

проводилась в связи с прогрессированием уже после ранее выполненной операции, что делает вмешательство маловероятным даже при отсутствии отдалённых метастазов [294].

В любом случае при местном распространении БР стандартной опцией является системная терапия. И при успешной терапии необходимо повторно рассмотреть возможность выполнения хирургического вмешательства [295]. Еще в работе 2013 года показана возможность такой тактики. В исследование включено 22 пациента с местно-распространенным БР по данным обследования или лапаротомии. ВПХК диагностирована у семи пациентов, внепечёночная ХК – у восьми, еще у семи - рак ЖП. Критериями нерезектабельности были вовлечение печёночной артерии, ВВ, печёночных вен или ВЖП без технической возможности их реконструкции, а также недостаточный объем остающейся паренхимы печени. После индукционной химиотерапии гемцитабином удалось осуществить резекцию восьми пациентам, четырем – с ВПХК, еще четырем – с опухолью ЖП. Пациентов с опухолями ВЖП среди оперированных не было. У четырех пациентов достигнут свободный от опухоли край резекции, R1 резекция осуществлена также в четырех случаях. Пятилетняя ОВ составила 45%. Несмотря на то, что работа основана на наблюдении за небольшим числом больных интересующей нас группы, можно сказать, что даже монотерапия гемцитабином позволила достигнуть резектабельного состояния у четырех из семи пациентов с местно-распространенной ВПХК [88].

Кроме монотерапии гемцитабином, существуют иные, более современные схемы системной терапии, которые нашли применение при нерезектабельной ХК. В западных центрах в качестве химиотерапии активно применяется схема гемцитабин в сочетании с цисплатином (или оксалиплатином), в Японии в сочетании с гемцитабином нередко с успехом используется S-1. Добавление иммунотерапии или таргетных препаратов позволяет добиться улучшения выживаемости в группе неоперабельных пациентов [296, 297].

В большой французской ретроспективной работе 2018 года частота конверсии в группе пациентов ($n = 74$) с местно-распространенной ВПХК составила 53% ($n = 39$). Чаще использовался режим GEMOX (59%), реже - FOLFIRINOX (25%), медиана длительности индукционной терапии составила 6 месяцев. В случае резекции медиана ОВ составила 24,1 месяц, что сопоставимо с результатами у первоначально операбельных больных (25,7 месяцев), несмотря на достоверно большую распространенность в группе с индукционной терапией [298].

В систематическом обзоре с анализом результатов лечения 1880 пациентов с ВПХК указано, что до 38% изначально неоперабельных больных может быть оперирована после индукционной терапии, частота R0 резекций составила 60%, отдалённые результаты в случае резекции превосходили результаты в группе неоперированных пациентов, медиана ОВ достигла 29

месяцев против 12, $p < 0,001$. Минусом работы является то, что в анализ включены работы с разными критериями нерезектабельности: от признаков поражения регионарных ЛУ или Т3/Т4 до наличия отдалённых метастазов, например, в чревных или забрюшинных ЛУ. В половине исследований критерии не указаны. Также отметим, что в качестве индукционной терапии применялись различные режимы системной, регионарной и даже лучевой терапии. Тем не менее, полученные результаты указывают на целесообразность выполнения резекции при достижении конверсии в результате предоперационной терапии [147].

Комбинация гемцитабина и цисплатина - наиболее часто применяемая схема при распространенном БР любой локализации, при ее применении отмечено увеличение медианы ОВ до 11,7 месяцев (против 8,1 месяца в группе монотерапии гемцитабином, $p < 0,001$). Преимущество комбинированной схемы было как для общей группы, включая рак желчного пузыря, так и для ХК любой локализации. В группе с добавлением цисплатина чаще развивалась нейтропения, но без увеличения частоты инфекционных осложнений [299]. Эта схема является стандартной в терапии первой линии больных ХК и до последнего времени [300].

Gyoten K и соавт. отметили, что при ПО предоперационная терапия позволила достичь конверсии у пяти из 15 пациентов с технически нерезектабельными опухолями (33,3%). Прогноз больных, которым удалось выполнить резекцию, оказался лучше при сравнении с группой без конверсии в резектабельное состояние, при этом частота R0 резекций и отдалённые результаты в группе конверсии не отличалась при сравнении с подобными показателями среди операбельных или погранично-операбельных больных [210].

Результаты проспективного рандомизированного исследования III фазы KHB01401-MITSUBA показало, что добавление S-1 к стандартной схеме GemCis позволило увеличить как ОВ ($p = 0,046$), так и ВДП ($p = 0,015$) у больных с нерезектабельным БР. При отсутствии значимого увеличения токсичности в случае применения тройной схемы чаще наблюдался объективный ответ (41,5% против 15,0%, $p < 0,001$) и контроль заболевания (78,7% против 62,0%, $p = 0,0066$). Кроме того, при местно-распространенном БР в группе GemCis+S-1 в трех случаях из 18 осуществлена конверсия (37,5%) в резектабельное состояние, но ни один из 36 больных с местно-распространенным БР из группы GemCis оперирован не был [301].

Что бы увеличить шанс конверсии, имеет смысл применять схемы с большей частотой объективного ответа. Комбинация гемцитабина, цисплатина и nab-паклитаксела у неоперабельных больных БР ($n=60$, из них 68% больных с ВПХК) позволила достичь частичного ответа в 45% случаев и контроль заболевания у 84% пациентов. Это исследование проведено на небольшой популяции пациентов, но его результаты инициировали дальнейшее

изучение эффективности тройной схемы [302]. Однако результаты исследования III фазы SWOG 1815 оказались негативными. Включен 441 пациент с БР, из них 67% - с внутripечёночной холангиокарциномой, 17% - с внепечёночной. Частичный ответ был несколько выше в группе с пab-паклитакселом, составил 34% против 25%, но разница недостоверна, $p = 0,11$. Также отмечено отсутствие преимущества в ОБ ($p = 0,58$) и ВДП ($p = 0,47$) триплета над стандартной схемой при увеличении токсичности ($p = 0,003$). Стоит отметить, что у пациентов с местно-распространенной опухолью получена тенденция в улучшении ОБ (19,2 месяца против 13,7 месяцев, $p=0,09$). Возможно, этот вариант не стоит окончательно вычеркивать при выборе режима для индукционной терапии у больных с местно-распространенной ХК [302].

В исследовании III фазы TOPAZ-1, в которое было включено 685 больных БР, показано преимущество комбинации химиотерапии с иммунотерапией против только химиотерапии. Пациенты с ВПХК (55,9%) преобладали, 19,1% составили пациенты с внепечёночной ХК, еще 25% - больные раком желчного пузыря. Добавление дурвалумаба к химиотерапии по схеме GEMCIS позволило увеличить медиану ОБ до 12,9 месяцев против 11,5 ($p = 0,021$). Также в группе с добавлением иммунотерапии была выше частота объективного ответа (26,7% против 18,7%). Стоит отметить сходный уровень в контроле заболевания - 85,3% и 82,6% [293]. Положительное мнение о химиоиммунотерапии сложилось у российских коллег [303].

Еще один вариант при ВПХК – использовать индукционную регионарную терапию, как обладающую потенциально более высокой частотой объективного ответа при меньшем риске развития системных осложнений из-за эффекта первого прохождения препарата через печень [304]. В работе А. Серсек использована комбинация внутриартериальной инфузии фторпиримидинов и системной терапии по схеме GemCis. Объективный ответ получен у 22 пациентов из 38 (58%), конверсия достигнута в четырех случаях (10,5%) [163]. Как показано в метаанализе за 2013 год, в которой отображены результаты лечения 542 пациентов из 16 исследований, трансартериальная терапия обеспечивает противоопухолевый ответ у 76,8% больных, включая стабилизацию заболевания. Медиана ОБ от начала терапии составила 13,4 месяца при приемлемой (18,9%) частоте развития токсичности третьей степени и выше [305]. Более оптимистично выглядят результаты более современного мета-анализа 2022 года, в котором отображены результаты девяти работ. Было показано, что применение химиоинфузии в печёночную артерию (ХИПА) позволила достичь частичного ответа в 27-59,7% случаев, стабилизация заболевания отмечена у 40-73% пациентов. Прогрессирование отмечено у 2,5-10% пациентов, в зависимости от исследования, включенного в метаанализ. Трехлетняя ОБ достигла 39,5%. Максимальная частота развития токсичности третьей степени и выше - 22,7%

[306]. В работе Burtner S с коллегами показаны результаты радиоэмболизации печёночной артерии Y-90 при местно-распространенной внутрипечёночной ХК, результаты оказались сопоставимы с результатами системной терапии: медиана ОВ составила 11 месяцев, частота частичного ответа колебалась от 3% до 25%, частота конверсии достигла 3,5% [307]. При достижении операбельного состояния после химиотерапии ($n = 13$) или радиоэмболизации ($n = 19$) отдалённые результаты резекции сопоставимы с результатами резекции у изначально операбельных ($n = 137$) пациентов: медиана ОВ оказалась даже выше в группе индукционной терапии (45,9 месяцев против 32,2 месяцев), но разница недостоверна ($p = 0,54$). При многофакторном анализе именно применение радиоэмболизации оказалось независимым положительным прогностическим фактором ($p = 0,019$) [308].

Как было показано в обзорной статье Edeline J, из внутриартериальных методов лечения при ВПХК именно ХИПА обладает значимым противоопухолевым ответом – 41%, При радиоэмболизации или химиоэмболизации этот показатель колеблется около 25%, что сопоставимо с системной терапией. Частота конверсии в резектабельное состояние при регионарной терапии в сочетании с системной составила 14% [194]. Yang Z в работе 2023 года отметил преимущество внутриартериальной химиоинфузии по схеме mFOLFOX ($n = 75$) у больных с нерезектабельной ВПХК в достижении объективного ответа по сравнению с системной терапией ($n = 71$) стандартными схемами GEMOX/GEMCIS (40,0% против 16,9%, $p = 0,002$). Кроме того, внутриартериальный режим достоверно улучшил ОВ ($p = 0,047$) и ВДП ($p = 0,009$) в группе больных с солитарным узлом в печени. Нежелательные явления (сыпь, рвота, слабость, лейкопения, анемия, сенсорная нейропатия), в том числе третьей степени и более (рвота, лейкопения, анемия) чаще наблюдались в группе системной терапии. В работе указано, что регионарная терапия проводилась далеко не только при изолированном поражении печени – у 68% определялись регионарные метастазы, у 22,7% больных – отдалённые [309].

Для снижения риска внепечёночного прогрессирования во время проведения внутриартериальной терапии, Cerges A с соавторами предложил выполнять лимфодиссекцию с удалением регионарных ЛУ, а регионарную терапию дополнить системной. В исследование включено 42 пациента с нерезектабельной в виду местного распространения ВПХК, которым, помимо ХИПА препаратом FUDR, назначена системная терапия с использованием оксалиплатина. Авторы отмечают приемлемый профиль токсичности, при этом контроль заболевания в течение 6 месяцев сохранялся у 84% больных, частичный ответ достигнут у 58%. Медиана ОВ составила 25 месяцев, при этом в группе с удаленными внепечёночными метастазами отдалённые результаты не отличались (медиана ОВ - 24 месяца). Немаловажно, что четверо пациентов удалось перевести в операбельное состояние (9,5%), при этом в одном

случае выявлен полный патоморфологический ответ [163]. Комбинируя системную терапию с лучевой также можно добиться конверсии в операбельное состояние у 12,5% пациентов с ВПХК [310].

Описано применение успешной индукционной ФДТ при нерезектабельной ПО [311].

1.15. Дополнительное лечение при резектабельной холангиокарциноме

1.15.1. Роль адъювантной терапии при холангиокарциноме

У большей части пациентов с ХК заболевание прогрессирует после курабельной резекции, это касается как больных с ВПХК, так и с внепечёчными формами ХК [1, 16, 312].

Хирургическое лечение при ВПХК позволяет надеяться на ОВ в течение 5 лет не более 25 - 40% больным [95]. Почти у четверти пациентов с ВПХК прогрессирование развивается в течение шести месяцев после резекции [179].

Подобные результаты получены при хирургическом лечении пациентов с внепечёчными формами ХК [222]. При ПО только 5% пациентов могут надеяться на полное выздоровление, что подразумевает под собой отсутствие признаков прогрессирования в течение 10 лет. При наличии факторов неблагоприятного прогноза этот показатель стремится к нулю [312]. Поражение ЛУ, распространение на окружающие ткани, нерадикальность вмешательства ухудшает отдалённые результаты, а в совокупности с послеоперационными рисками порой ставит под сомнение целесообразность вмешательства. Для ВПХК дополнительным негативным фактором прогноза является мультифокальное поражение печени [313]. Скромные отдалённые результаты, особенно при наличии неблагоприятных признаков, требуют поиска новых подходов в лечении пациентов с ХК, наиболее перспективным является комбинированное лечение с добавлением системной терапии к операции, реже – других методов. При этом получены противоречивые результаты исследований, изучающих роль дополнительной терапии при ХК.

При ретроспективном анализе результатов хирургического и комбинированного лечения 180 пациентов с ПО с положительными регионарными ЛУ оказалось, что добавление гемцитабина ($n = 67$) позволило увеличить медиану ОВ с 20 месяцев в группе наблюдения ($n = 113$) до 37 месяцев, $p = 0,001$ [314]. Takahashi D предлагает при ПО с поражением ЛУ проводить адъювантную терапию в обязательном порядке, при этом предпочитает выбрать фторпиримидины (S-1), а не гемцитабин [315].

Согласно работе североамериканских коллег 2023 года, периоперационная химиотерапия ($n=102$) значительно улучшила как БРВ (ОР, 95% ДИ: 0,63, 0,41–0,98; $p = 0,04$), так и ОВ (ОР, 95% ДИ: 0,46, 0,27–0,78; $p < 0,01$) при сравнении с группой хирургии. Преимущество особенно заметно у пациентов с R1 резекцией и размером опухоли > 5 см [316].

Исследование II фазы SWOG S0809 по изучению влиянию адъювантной химиотерапии по схеме гемцитабин/капецитабин в комбинации с лучевой терапией на фоне приема капецитабина при внепечёночном БР (рак ВЖП и рак желчного пузыря) оказалось положительным – общая двухлетняя выживаемость достигла 67% в группе R0 резекций и 60% в группе R1, медиана ОВ, соответственно, 34 и 35 месяцев. Первичной конечной точкой заявлялась двухлетняя ОВ 60% и 45%, соответственно, после радикальных и микроскопически нерадикальных резекций [317].

При этом в объединенной группе больных с внутри- и внепечёночной ХК положительная роль химиолучевой терапии после R1 резекции не была доказана. В ретроспективном исследовании 2023 года не было выявлено улучшения результатов при добавлении лучевой терапии, медиана ОВ составила 32,2 месяца в группе химиотерапии против 41,9 месяца в группе адъювантной химиолучевой терапии (ОР 0,88; 95% ДИ 0,46–1,66, $p = 0,7$) [318]. Есть данные об улучшении отдалённых результатов в группе больных с ВПХК при добавлении адъювантной регионарной терапии, в том числе при первой стадии [182]. Впрочем, напротив, Liu G показал, что регионарная адъювантная терапия при первой стадии ВПХК нецелесообразна [319].

При раке ОЖП адъювантная химиотерапия с или без добавления лучевой терапии позволила улучшить отдалённые результаты. По данным Hester C медиана ОВ достигла 31 месяца в группе комбинированной терапии против 25 месяцев, $p = 0,006$. Анализ в подгруппах выявил преимущество в выживаемости при опухолях T3/T4 (ОР = 0,72; 95% ДИ 0,59–0,89), при поражении ЛУ (ОР 0,70; 95% ДИ 0,56–0,87) и положительных краях резекции (ОР 0,58; 95% ДИ 0,42–0,81). Любопытно, что частота наблюдения без назначения какой либо адъювантной терапии снизилась с 55% за первые пять лет исследования до 46% за последующие пять лет. Авторы также отметили, что химиотерапия в сочетании с лучевой терапией (60,1%, $n = 566$) использовалась чаще, чем только химиотерапия (39,9%, $n = 376$) в качестве адъювантной терапии, однако в последнее время предпочтение отдается системной терапии без добавления лучевой [234].

В ретроспективной работе корейских коллег также отмечено положительное влияние адъювантной терапии при раке ОЖП. Было включено 158 пациентов, адъювантную терапию получили 56 (35,4%). В группе комбинированного лечения чаще отмечались такие негативные

факторы, как более продвинутая стадия ($p < 0,001$), статус Т3/Т4 ($p = 0,009$), положительные ЛУ ($p = 0,052$), высокий уровень СА 19-9 ($p = 0,071$). Многофакторный анализ показал значительное улучшение ОВ после химиотерапии (ОР 0,21; 95% ДИ 0,08–0,53, $p = 0,001$) и химиолучевой терапии (ОР 0,25; 95% ДИ 0,08–0,83, $p = 0,024$), но не в группе с лучевой терапией [236].

В работе из Японии ($n = 105$) было отмечено улучшение отдалённых результатов при использовании адъювантной терапии ($p = 0,038$) в группе пациентов с дистальной холангиокарциномой при наличии регионарных метастазов. Для пациентов с R1 резекцией / высоким уровнем маркера подобного влияния не было [237].

Hassan Н из клиники Mayo и соавт. указали на перспективность применения предоперационной или послеоперационной терапии у больных с ХК любой локализации как в общей группе, так и при наличии негативных факторов прогноза. БРВ (ОР 0,63; 95% ДИ 0,41–0,98, $p = 0,04$), как и ОВ (ОР 0,46; 95% ДИ 0,27–0,78; $p < 0,01$) были выше при комбинированном подходе в общей группе вне зависимости от наличия факторов негативного прогноза. При дополнительном анализе преимущество в БРВ при проведении пред- или послеоперационной терапии также отмечено при поражении ЛУ, при III-IV стадиях, а также у пациентов с положительными краями резекции и большим (более 5 см) размером опухоли. Локализация первичной опухоли, ее Т- стадия и дифференцировка не оказали значимого влияния на вклад дополнительной терапии в улучшение БРВ. ОВ оказалась выше в группе комбинированной терапии у пациентов с положительным краем резекции и при большом размере опухоли [316].

С другой стороны, не отмечено улучшения ОВ при использовании адъювантной химиотерапии при раке ОЖП в публикации Wellner UF (ОР 0,71; 95% ДИ 0,21–2,36; $p = 0,57$) [238]. В ретроспективной работе Belkouz А и соавт. на большой популяции пациентов с дистальной ХК ($n = 454$) в случае применения адъювантной терапии не выявлено улучшения ОВ, в том числе в неблагоприятной прогностической группе (ОР 0,69; 95% ДИ 0,39–1,24) [243].

Согласно ретроспективному анализу результатов лечения 157 больных БР (из них 94 – с ХК), ни адъювантная химиотерапия, как правило – капецитабином в монорежиме ($n = 53$), ни химиолучевая терапия ($n = 24$) не позволили улучшить ОВ [320].

В ретроспективном когортном исследовании 2017 года на большой популяции больных БР с поражением регионарных ЛУ, куда было включено 1009 пациентов с ВПХК, 369 из которых удалось прооперировать, не выявлено положительного влияния послеоперационной химиотерапии на отдалённые результаты – в отличие от пациентов с опухолью желчного

пузыря. Стоит отметить, что добавление адъювантной терапии при положительном крае резекции также не повлияло на выживаемость у больных с ХК [321].

Zhu Y и соавт., ретроспективно изучил результаты лечения 922 операбельных больных БР, которым после резекции назначена адъювантная химиолучевая терапия (53,9%) или химиотерапия (46,1%). Независимыми неблагоприятными факторами оказались: возраст ≥ 60 , Т3/Т4, N1/Nx, размер опухоли ≥ 5 см. Химиолучевая терапия оказалась положительными факторами прогноза, ее добавление в сравнении с химиотерапией связана с лучшим прогнозом в следующих подгруппах: возраст 60 лет и старше (ОР 0,781; 95% ДИ 0,633–0,944, $p = 0,013$), женский пол (ОР 0,737; 95% ДИ 0,572–0,926, $p = 0,011$), поражение ЛУ (ОР 0,784; 95% ДИ 0,605–0,996, $p = 0,050$), неизвестный статус ЛУ (ОР 0,234; 95% ДИ 0,008–0,455, $p = 0,030$), размер опухоли ≥ 5 см (ОР 0,735; 95% ДИ 0,550–0,957, $p = 0,025$) или отсутствием лимфодиссекции (ОР 0,572; 95% ДИ 0,389–0,771, $p = 0,001$). Однако в работе не было сравнения результатов комбинированного лечения с хирургическим [322].

Вышеперечисленные работы, несомненно, представляют определенный интерес, но их недостатком является преимущественно ретроспективный характер, за исключением проспективной работы II фазы SWOG S0809. Кроме того, результаты этих исследований часто входят в противоречия друг с другом. Ниже приведены результаты проспективных исследований III фазы, на основании которых в настоящее время и принимается решение о назначении адъювантной терапии.

В исследовании PRODIGE 12-ACCORD было отмечено, что адъювантная терапия по схеме гемцитабин/оксалиплатин после операции по поводу БР не улучшила отдалённые результаты по сравнению с наблюдением [323]. Согласно азиатскому рандомизированному исследованию, гемцитабин в адъювантной терапии по сравнению с наблюдением также не улучшил отдалённые результаты больных с ХК [324]. Более того, объединенный анализ двух исследований, упомянутых выше – PRODIGE 12-ACCORD и BCAT – также не показал улучшения ни в БРВ (пятилетняя БРВ составила 40,8% против 36,6% в группе наблюдения, $p = 0,46$), ни в ОВ (пятилетняя ОВ достигла 50,5% против 49,3%) в при использовании гемцитабин-содержащей адъювантной химиотерапии по сравнению с наблюдением [325].

Только фторпиримидины оказались эффективными при использовании в качестве адъювантной терапии при резектабельной ХК. Результаты исследования BILCAP показали, что послеоперационное назначение капецитабина при билиарном раке достоверно улучшило отдалённые результаты в группе per-protocol: медиана ОВ достигла 53 месяцев против 36 при хирургическом подходе, $p = 0,028$ [326]. В Японии при БР для адъювантной терапии предпочтение отдается другому пероральному препарату фторпиримидинового ряда – S-1. В

проспективном исследовании II фазы отмечено преимущество этого препарата при прямом сравнении с гемцитабином в качестве адъювантной терапии при БР [327]. Исследование III фазы, которое сравнивало влияние адъювантной терапии S-1 с наблюдением, также показало преимущество S-1: в этой группе трёхлетняя ОВ была достоверно выше, чем в группе наблюдения (77,1% против 67,6%, $p = 0,0088$) [328].

Lamarca A с коллегами в своем обзоре, где был произведен анализ последних исследований касательно адъювантной терапии при БР, признает, что капецитабин в послеоперационном периоде при БР в настоящее время – стандартная опция. И в тоже время, учитывая отсутствие достижения конечной точки исследования BILCAP в intention-to-treat группе, определенную гетерогенность в группе пациентов с диагнозом «билиарный рак», и крайне высокий уровень прогрессирования после резекции, авторы считают, что необходим поиск новых режимов дополнительного лечения [329].

Особенно актуален поиск эффективных профилактических схем при более продвинутых стадиях, при наличии факторов негативного прогноза [330, 331]. В своей работе Marcus R указал, что дополнительная терапия позволила достоверно улучшить ОВ при III стадии ($p=0,003$), но при этом был неважен этап ее назначения – до или после резекции [332]. Несмотря на определенные противоречия, есть данные, что адъювантная терапия может оказать положительное влияние на отдалённые результаты и при ранней стадии ХК, как это было показано на примере ВПХК первой стадии (медиана ОВ не достигнута в группе адъювантной терапии против 34 месяцев в группе наблюдения, $p = 0,005$) [333]. Нельзя сбрасывать возможность применения внутрипротоковых методов в адъювантной терапии, но их роль изучена еще в меньшей степени [334].

В заключении этого раздела приведем результаты ретроспективной работы 2023 года, в которой проанализированы результаты лечения более семи тысяч больных с I-III стадиями БР. Не выявлено улучшения отдалённых результатов в общей группе больных в случае назначения дополнительного лечения, но при внепечёчной холангиокарциноме отмечено снижение риска смерти при комбинированном подходе (ОР 0,78; 95%ДИ 0,65-0,94, $p < 0,01$). Чаше адъювантную терапию получали больные с более продвинутой, III стадией ($p < 0,001$), с поражением ЛУ ($p < 0,001$), после R1- резекции ($p < 0,001$), при низкой дифференцировке ($p < 0,001$). Очень наглядно, что даже в США на выбор в пользу послеоперационной терапии достоверно влияла доступность учреждения – с каждой лишней милей достоверно снижался шанс получить дополнительное лечение ($p < 0,001$) [335].

1.15.1. Роль неоадьювантной терапии при холангиокарциноме

При анализе работы III фазы по изучению препарата SI в адьювантном режиме обращает на себя внимание, что более 10% больных не вошли в исследование – больные не смогли получить послеоперационную терапию даже пероральными фторпиримидинами из-за длительных послеоперационных осложнений. Эти пациенты были лишены возможности получить комбинированное лечение [328]. Для увеличения доли пациентов с ХК, которые получают комбинированное лечение, возможно применение неоадьювантной терапии [336, 337]. Нельзя не упомянуть о таком серьезном препятствии в адекватной оценке целесообразности дополнительного лечения при ХК, как редкость заболевания. Особенно сложно набрать необходимое количество пациентов в проспективное исследование по неоадьювантной терапии [152]. Общеизвестно успешное применение неоадьювантной терапии перед трансплантацией при ПО [200], но широкого применения перед резекцией при БР она в настоящее время не нашла. Низкая заболеваемость в совокупности с невысокой – около 25% – частоты выявления ХК на резектабельных стадиях делает набор указанных пациентов в проспективные исследования трудоемким. Особенно это касается ВПХК [338].

Несмотря на то, что польза предоперационной терапии изучена недостаточно, стоит рассматривать ее целесообразность в группах больных с такими факторами негативного прогноза, как наличие признаков поражения ЛУ или инвазии в соседние органы (Т3/Т4). Сдерживающим фактором является отсутствие системной терапии, которая могла бы обеспечить противоопухолевый ответ большинству пациентов [339]. Часть пациентов во время неоадьювантной терапии может потерять шанс на хирургическое лечение ввиду прогрессирования или развития токсичности, в том числе – гепатотоксичности. Как упоминалось ранее, в разделе, посвященном индукционной терапии, риск прогрессирования на фоне системной терапии составляет 15-20%, что является серьезным сдерживающим фактором широкого применения неоадьювантной терапии при ХК [194, 299]. Кроме того, для начала неоадьювантной терапии необходима морфологическая верификация, адекватный желчеотток, нормализация биохимических показателей крови, купирование холангита. Последние утверждения особенно актуальны при внепечёночных формах ХК. Решение этих задач может отложить начало специфического лечения [340].

Rizzo A с коллегами указал, что неоадьювантная терапия при БР, не являясь стандартной опцией, позволяет улучшить результаты лечения у отобранных пациентов, например – с высоким риском прогрессирования после резекции [341]. В ранее упомянутой работе по «очень раннему прогрессированию» после резекции печени при ВПХК предложена

балльная система (very early recurrence calculator), которая позволяет прогнозировать вероятность прогрессирования в первые полгода после резекции, используются такие предоперационные факторы как расовая принадлежность, возраст, наличие цирроза, количество и размер узлов в печени, наличие метастатических или подозрительных на метастатическое поражение регионарных ЛУ. После резекции в прогностической схеме фигурируют такие факторы, как раса, возраст, количество и размер опухолевых узлов, метастатическое поражение ЛУ, микрососудистая инвазия, радикализм. Обе схемы с одинаковой вероятностью позволяют предположить очень раннее – в течение полугода после резекции – прогрессирование в зависимости от уровня риска: при высоком уровне этот показатель приближается к 50%, при низком уровне риска – около 10%. Это позволяет, по мнению авторов, внедрить дооперационную модель для более корректного и целенаправленного подбора пациентов с ВПХК на предоперационное лечение [179].

Кроме вышеперечисленных параметров, могут быть использованы предоперационные значения D-димера и СА 19-9, так как их повышение позволило предположить ухудшение отдалённых результатов ($p < 0,001$) [84].

Alaimo L с соавторами на основании ретроспективного исследования, в которое включено 3384 пациентов, рекомендует начинать с химиотерапии при локальном или регионарном распространении при ВПХК. Часть больных получили неоадьювантную терапию (14,2%, $n = 480$), в результате химиотерапии в 85 случаях удалось уменьшить стадию заболевания (18,4%). Положительная роль неоадьювантной терапии при отмечена у пациентов с лимфогенными метастазами как при T1-T2 (ОВ - 31,5 месяца против 22,4, $p = 0,04$), так и при T3-T4 (ОВ - 27,8 против 14,4, $p = 0,01$). Также отмечено достоверное снижение риска смерти (HR 0,35; 95% CI 0,15-0,82, $p = 0,01$) в случае успешного, с понижением стадии, предоперационного лечения у пациентов со стадией T3-T4N1. Успешное предоперационное лечение авторы предлагают использовать как дополнительный положительный прогностический фактор [152].

Yadav S с коллегами показал преимущество предоперационной химиотерапии перед адьювантной. Неоадьювантная терапия проведена 279 пациентам с холангиокарциномой, адьювантная – 700 больным. Авторами было отмечено, что в группе с неоадьювантной терапией чаще удавалось выполнить R0 резекцию (71,2 против 61,6%, $p = 0,02$), была выше медиана ОВ (40,3 месяцев против 32,8, $p = 0,011$). Более того, отмечено преимущество предоперационной терапии при I стадии: выигрыш в ОВ оказался даже выше, чем при II-III стадии [342].

В работе китайских авторов не рекомендуется рутинное выполнение предоперационной терапии у пациентов, которым может быть выполнена резекция, однако на ее назначении авторы настаивают при сомнении в резектабельности с последующей оценкой эффекта терапии, при этом в виде опции считают возможным применять как стандартную системную химиотерапию, так и регионарное лечение, лучевую или химиолучевую терапию [343]. Канадские коллеги в заключении обзорной статьи высказывают подобное мнение о нецелесообразности рутинного применения неоадьювантной терапии при БР [344]. Akateh С с коллегами считают назначение предоперационной терапии оправданным у пациентов с высоким риском прогрессирования после резекции по поводу ВПХК. При этом стоит отдавать предпочтение комбинированным подходам – например, сочетанию системной терапии и радиоэмболизации. Для пациентов без факторов негативного прогноза предоперационная терапия, по мнению авторов, должна назначаться только в рамках исследований [345]. Scott А с коллегами также придерживается подобного мнения, считая что неоадьювантная терапия при БР имеет рациональное зерно, но ввиду отсутствия доказательной базы операбельным пациентам вне рамок исследований ее не стоит применять [304]. В ранее цитируемой работе Marcus R было показано, что назначение химиотерапии при ВПХК в дополнение к резекции позволило достоверно улучшить ОВ и при II ($p = 0,004$), и при III стадии ($p = 0,003$), но при этом, на котором была назначена дополнительная терапия – до или после резекции – на отдаленных результатах не сказался. Однако авторами было отмечено преимущество в достижении уровня выполненных радикальных резекций в группе больных с предоперационной терапией (72,5% против 62,6%, $p = 0,02$), несмотря на преобладание в этой когорте больных с более продвинутыми стадиями [332].

В обзорной статье 2019 года было отмечено, что предоперационная терапия может увеличить долю радикальных операций при ПО, однако ее влияние на отдалённые результаты будут оценены в проспективных исследованиях [346]. Стоит обратить внимание на работу Д.А. Гранова, в которой отмечено, что выполнение неоадьювантной регионарной химиотерапии увеличивает продолжительность жизни пациентов в 2,5 раза при ПО [104].

Wiggers JK предлагает для отбора на неоадьювантную терапию пациентов с ПО использовать прогностическую шкалу, которая на основе данных предоперационного обследования прогнозирует риск выявления отдалённых метастазов или местного распространения, что не позволит выполнить радикальную резекцию. В шкале учитываются такие параметры, как гипербилирубинемия, степень поражения протоков, вовлечение на 180° и более ВВ или печёночной артерии, подозрение на поражение ЛУ [30].

В ретроспективной работе из США отмечено улучшение в группе больных раком ОЖП, которым, помимо ПДР, проводилась дополнительная терапия (ОР 0,40; 95% ДИ 0,16–1,00). Но именно предоперационная терапия на отдалённые результаты не повлияла: пятилетняя ОВ составила 46,6% против 49,1%, $p > 0,05$ (ОР 1,06; 95% ДИ 0,42–2,66) [242].

Японские коллеги, ретроспективно изучив результаты лечения пациентов с опухолью ОЖП с вовлечением ВВ ($n = 10$), пришли к выводу что неудовлетворительные непосредственные (летальность 20%) и отдалённые (медиана ОВ три месяца) результаты позволяют отнести подобные случаи к погранично резектабельным. В такой ситуации по аналогии с пациентами с погранично резектабельной протоковой аденокарциномой поджелудочной железы авторы предлагают рассмотреть вариант предоперационной терапией [239].

В нашей работе 2023 года было показано, что наличие предоперационной химиотерапии при ВПХК не оказало негативного влияния на течение послеоперационного периода, в том числе не отмечено увеличение уровня ПРПН, который составил около 10% в каждой группе, $p = 0,7$. Частота R0 резекций в изученных группах не отличались. Стоит указать, что и отдалённые результаты оказались сходными в обеих группах, несмотря на преобладание пациентов с факторами неблагоприятного прогноза (pT4) в группе с предоперационной терапией. Небольшое число наблюдений, ретроспективный характер работы не позволяют сделать однозначных выводов в пользу предоперационной терапии, но стоит подчеркнуть отсутствие ухудшения непосредственных и отдалённых результатов в группе с предоперационной терапией, в которой преобладали пациенты с более распространенными стадиями заболевания [347].

В 2023 году стартовало инициированное нами проспективное рандомизированное исследование II фазы по изучению эффективности системной и регионарной ХТ в неоадьювантном режиме при резектабельной ВПХК, первичной конечной точкой которого является достижение R0 резекции у 95% больных, подвергнутых резекции печени. В исследовании приняло участие 5 центров, планируется включить 94 пациента, за 10 месяцев в исследование включено 15 пациентов [348].

По мнению Kuriyama N и соавт, неоадьювантная терапия должна рассматриваться у пациентов с ПО при местном распространении, а также у больных с технически резектабельной опухолью, но при наличии признаков поражения ЛУ [35].

В работе Gyoten K стоит отметить отсутствие послеоперационной летальности в группе больных, которым выполнена резекция по поводу ПО после предоперационной терапии, при том, что в исследование преобладали пациенты с погранично резектабельными ($n = 23$) и

местнораспространенными опухолями ($n = 5$). Отметим высокий уровень артериальных ($n = 8$), и венозных ($n = 18$) резекций, а так же тот факт, что все пациенты получили предоперационное лечение в виде 2 курсов химиотерапии по схеме гемцитабин+S-1 с последующей оценкой эффекта и, в зависимости от переносимости, эффекта терапии и функциональных показателей печени осуществлялась операция или продолжалась химиотерапия. Осложнения химиотерапии третьей степени и выше отмечены у 10 больных (17,0%), в трех случаях лечение прекращено досрочно ввиду нежелательных явлений. Кроме того, у 25% больных ($n = 15$) развился холангит, что потребовало замены стента/антибактериальной терапии. Авторы отметили, что применение указанного предоперационного лечения не снизило функции печени, что показано на примере 26 пациентов, которым осуществлена оценка печёночной функции до и после химиотерапии как с помощью теста с ИЦЗ, так и радиоизотопным методом. Не стало неожиданностью, что местное распространение оказалось фактором, предсказывающим низкий уровень резектабельности ($p=0,03$ при мультифакторном анализе). Тем не менее, если операция была выполнена, не было различий в группах ни по частоте радикальных операций, ни по осложнениям, ни по отдалённым результатам. Неплохие результаты этой ретроспективной работы, с одной стороны, и низкий уровень ответа в группе с местным распространением опухоли, инициировали к проведению проспективного исследования jRCTs041210063 (neoadjuvant GCS therapy for locally advanced perihilar cholangiocarcinoma). В качестве предоперационной терапии будет применена тройная схема гемцитабин+цисплатин+S-1 [210].

Выбор схемы в исследовании jRCTs041210063 обусловлен опубликованными в 2023 году результатами проспективного рандомизированного исследования III фазы KNBO1401-MITSUBA, в котором показано, что добавление S-1 к стандартной схеме гемцитабин/цисплатин позволило увеличить ОБ ($p = 0,046$), ВДП ($p = 0,015$) и ОО (41,5% vs 15,0%, $p < 0,001$) у больных с нерезектабельным БР [301].

Коллеги из Японии для отбора пациентов на неoadъювантную терапию при раке ОЖП предлагают ориентироваться на инвазию фиброзно-мышечного слоя протока, данные о которой можно получить на основании эндоскопического или при внутрипротокового УЗИ [44].

Согласно мета-анализу коллег из Ирландии, в которое включено более двух тысяч больных из 21 исследования, выявлено увеличение ОБ в случае проведения неoadъювантной терапии при БР с 35 месяцев в группе без предоперационной терапии до 38 месяцев. С одной стороны, отмечено преобладание больных с более продвинутыми стадиями в группе пациентов с предоперационным лечением. С другой сторон, сами авторы обращают внимание на скромное улучшение результатов, высокую гетерогенность при подгрупповом анализе и присутствие в

группе пациентов с неоадьювантной терапией больных из протокола Мейо, то есть с трансплантацией [349].

В японо-американском исследовании 2023 года (включено 6582 пациента с внепечёчными билиарными опухолями, которым была выполнена операция) было показано, что предоперационная терапия не улучшила отдалённые результаты в общей группе ($p = 0,14$ при сравнении ОВ). Однако в группе с III-IVA (согласно 7-ой классификации AJCC) стадией заболевания положительное влияние на ОВ было выявлено в случае применения предоперационной терапии в сопоставимых когортах (ОР 0,65; 95% ДИ 0,46–0,92, $p = 0,02$). Польза неоадьювантного подхода при большем локальном распространении сохранилась в группе с экстрапечёчной ХК (ОР 0,53; 95% ДИ 0,30–0,92, $p = 0,02$) [350].

Не менее актуальным вопросом является изучение эффективности предоперационной фотодинамической терапии при раке ВЖП. Есть данные о его безопасном и эффективном применении у больных с нерезектабельной ПО в качестве индукционной терапии. Стоит отметить небольшое число наблюдений в работе ($n = 7$) [311]. В России опыт предоперационной ФДТ у операбельных больных с ПО в настоящее время представлен только на уровне клинических наблюдений [351].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и изучаемые критерии

Данная работа основана на ретроспективном анализе историй болезни пациентов, получивших хирургическое и комбинированное лечение по поводу холангиокарциномы в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России и ФГБУ «РНЦРХТ имени академика А.М. Гранова» Минздрава России с 1999г. по 2023г.

Основным критерием включения было наличия морфологической верификации ХК (при этом допускалось начало лечения без верификации диагноза, принципиальным было её наличие в истории болезни в течение процесса лечения). Пациенты со смешанной формой рака печени (гепатохолангиокарцинома) также были включены в исследование.

Работа состоит из 3 основных разделов: изучение непосредственных и отдалённых результатов лечения при ВПХК, ПО, а также при раке ОЖП.

При анализе результатов лечения ВПХК мы оценивали влияние предоперационной лекарственной терапии, выполнения обширных или экономных резекций, выполнения сосудистых резекций, резекций соседних органов, а также повторных резекций печени на риск периоперационных осложнений, показатели ОВ и БРВ, вероятность выполнения резекции в объёме R0. Также были изучены факторы риска ОВ и БРВ, включая характеристики пациентов, параметры опухоли, стадию заболевания, наличие послеоперационных осложнений, уровни опухолевых маркеров, НЛИ. Была изучена роль дополнительных методов лечения.

При изучении результатов лечения ПО мы оценили влияния метода пред- и интраоперационной желчной декомпрессии (антеградная или ретроградная; с бужированием или без бужирования) на риск послеоперационных осложнений и летальность. Изучено влияние пред- и послеоперационной терапии на непосредственные и отдалённые результаты. Осуществлена оценка непосредственных результатов предоперационной билиарной декомпрессии и резекционного этапа в зависимости от ряда факторов. Также мы изучили факторы прогноза, включая основные клинические характеристики опухоли, показатели опухолевых маркеров, НЛИ, а также основные характеристики пациентов.

Изучено влияние выбора метода желчной декомпрессии ЧЧХС или холецистостомия (ХС) у больных раком ОЖП на риск периоперационных осложнений и отдалённые результаты лечения. Также в этой группе изучено влияние выбора метода формирования панкреатоэнтероанастомоза на риск развития несостоятельности и других периоперационных осложнений. Изучена безопасность выполнения сосудистых резекций у данной категории

пациентов. Мы изучили влияние дополнительной химиотерапии на результаты лечения. Также было изучено влияние основных клинических факторов, показателей опухолевых маркеров, НЛИ на отдалённые результаты лечения.

2.2. Диагностика, стадирование, используемые шкалы

Для предоперационного обследования, рутинно были использованы МРТ и/или КТ с внутривенным контрастированием, в спорных случаях применялась ПЭТ/КТ, лапароскопия, сканирование костей скелета.

Для стадирования применялась TNM классификация (AJCC). При ВПХК и при ПО была использована последняя, восьмая редакция [37]. Для рака ОЖП применялась классификация AJCC седьмой редакции [32].

Глубина патоморфологического воздействия на опухоль в случае предоперационной терапии оценивалась на основании шкалы Лавниковой Г. при изучении удалённого препарата [352]. Непосредственные результаты оценены у всех пациентов. Оценка осложнений производилась на основании классификации Clavien-Dindo [353]. Пострезекционная печёночная недостаточность оценивалась по критериям ISGLS [354].

Отдалённые результаты оценены у всех включённых в исследование больных, но для корректного определения факторов прогноза были отобраны пациенты, пережившие 90-дневный послеоперационный период и без отдалённых нелимфогенных метастазов.

2.3. Принципы проведения хирургического лечения

При ВПХК мы долгое время были сторонниками обширных вмешательств и осуществляли экономные резекции только при циррозе. При отсутствии фоновой патологии печени отдавали предпочтение обширным операциям в объеме гемигепатэктомии и выше даже при наличии возможности в выполнении экономной резекции, в последнее десятилетие при технической возможности осуществляем экономные резекции, в первую очередь – сегменториентированных. При вовлечении окружающих структур не исключаем их резекцию. Технически нерезектабельным считали случаи при инвазии собственно печёночной артерии (или долевых артерий с обеих сторон), которая требовала ее резекции и реконструкции, а также вовлечение всех основных печёночных вен. Если была возможна резекция с последующей реконструкцией нижней полой вены, воротной вены и/или ее ветвей, а также ВЖП, случай рассматривался как резектабельный. Более одного узла в печени как противопоказание к

резекции не рассматривалось. Как уже упоминалось, достаточным считали остающейся объем адекватно функционирующей печени не менее 25% (в настоящее время – 30%).

После ревизии и исключения отдалённых метастазов (за исключением нерегионарных лимфогенных) выполняли лимфодиссекцию. В первую очередь удаляли ЛУ гепатодуоденальной связки, ретропанкреатодуоденальные и по ходу общей печёночной артерии. В некоторых случаях (операции до 2010 года, указание на гепатоцеллюлярную форму рака до операции) при отсутствии данных за наличие регионарных метастазов лимфодиссекция не выполнялась. Обширную резекцию предпочитали выполнять воротным способом с перевязкой всех долевого структур в портальных воротах печени на стороне большего поражения, а также левой или правой печёночной вены (при необходимости – и средней). Пересечение паренхимы печени при выполнении гемигепатэктомии осуществляли или по линии наметившейся демаркации, или, если это требовало – с захватом вовлеченной паренхимы печени контралатеральной доли. Экономные вмешательства выполняли с соблюдением анатомических ориентиров в пределах сегментов. Старались соблюсти не менее 10 мм свободный от опухоли край резекции, если это не сопровождалось необоснованными рисками интра- и послеоперационных осложнений. Пересечение осуществляли как с помощью специального оборудования (гармонического скальпеля, водоструйного диссектора, аблятора), так и с помощью clamp-crush техники (поэтапного раздавливания паренхимы печени в плоскости резекции с перевязкой крупных сосудов и протоков). Окончательный гемостаз осуществляли коагуляцией, прошиванием видимых сосудов и кровоточащих участков паренхимы печени монофиламентной нерассасывающейся нитью 5/0-3/0, использованием гемостатического материала. При резекции ВВ реконструктивный этап начинался с формирования портовенозного анастомоза. Желчную реконструкцию при резекции ВЖП осуществляли путем формирования однорядного узлового гепатикоэнтероанастомоза на отключенной по Ру петле тонкой кишке монофиламентной медленно рассасывающейся нитью 5/0 (реже 4/0). Операцию завершали ревизией, санацией, дренированием брюшной полости, послойным ушиванием операционной раны.

При ПО технически нерезектабельными признавались пациенты с артериальными инвазиями (при вовлечении основного ствола и/или долевого ветви на стороне остающейся доли печени), или при инвазии желчных протоков при отсутствии возможности их реконструкции. Вовлечение воротной вены или ее ветвей, резекция которых с последующей реконструкцией была невозможна, также рассматривалась в качестве противопоказания к резекции. Наличие отдалённых метастазов, в том числе – в печени, рассматривалось как противопоказание к продолжению операции. В исключительных случаях выполнялись операции при наличии

отдалённых метастазов в качестве санационной гемигепатэктомии при признаках некупируемого холангита, холангиогенных абсцессов. После ревизии и исключения отдалённых метастазов выполняли лимфодиссекцию, аналогичную лимфодиссекции при ВПХК (удаляли ЛУ гепатодуоденальной связки, ретропанкреатодуоденальные и по ходу общей печёочной артерии). Обширную резекцию также предпочитали выполнять воротным способом с перевязкой всех долевого структур в портальных воротах печени на стороне большего поражения, а также соответствующей печёочной вены. Пересечение паренхимы печени и гемостаз осуществляли аналогично пересечению паренхимы печени при ВПХК. Желчную реконструкцию осуществляли путем формирования однорядного узлового гепатикоэнтероанастомоза на отключенной по Ру петле тонкой кишке монофиламентной медленно рассасывающейся нитью 5/0-4/0. Если была выполнена резекция воротной вены, реконструктивный этап начинался с формирования портоинозного анастомоза (иногда – еще до этапа трансекции печени). При ограниченном поражении внепечёочных желчных протоков (Bismuth I-II) выполняли изолированную резекцию протоков с последующим формированием моно- или полигепатикоэнтероанастомоза. Операцию завершали ревизией, санацией, дренированием брюшной полости, послойным ушиванием операционной раны.

При раке ОЖП после исключения отдалённых метастазов и признаков технической нерезектабельности (артериальная инвазия) выполняли (гастро) панкреатодуоденальную резекцию. Наличие инвазии воротной/верхней брыжеечной вены с вовлечением кишечных вен без возможности реконструкции также расценивалось как противопоказание к продолжению операции. Выполнялась лимфодиссекция с удалением клетчатки и лимфатических узлов гепатодуоденальной связки, по ходу общей печёочной артерии, парапанкреатических узлов, правой полуокружности верхней брыжеечной артерии. Пересечение желчных протоков осуществляли выше уровня впадения пузырного протока, пересечение железы – на уровне шейки. Если была выполнена резекция воротной/верхней брыжеечной вены, реконструктивный этап начинался с формирования сосудистого анастомоза. Выбор того или иного варианта панкреатодигестивного анастомоза зависел, в первую очередь, от состояния железы и диаметра главного панкреатического протока. При «сочной», пальпаторно мягкой железе отдавали предпочтение компрессионному анастомозу, при фиброзированной железе формировали узловой шов. При визуализации главного панкреатического протока вне зависимости от состояния железы его прецизионно вшивали в тощую кишку или желудок. Последние десять лет чаще используем тощую кишку для анастомоза.

Гепатикоэнтероанастомоз формируем на той же петле, что и панкреатоэнтероанастомоз при его наличии однорядным узловым швом. Завершаем операцию формированием гастроэнтероанастомоза, ревизией, санацией и дренированием брюшной полости.

При любой локализации ХК применяли срочное морфологическое исследование, если оно могло изменить ход или объем вмешательства, в последние 10 лет срочное морфологическое исследование краев резекции ВЖП выполняем рутинно.

В послеоперационном периоде под контролем клинико-лабораторных показателей проводилась инфузионная и антисекреторная терапия, коррекция возможных метаболических и водно-электролитных нарушений, профилактика и терапия осложнений (холангита, панкреатита, пострезекционной печёночной недостаточности), перевязки. Применялись инструментальные методы обследования, а также методы лучевой диагностики, если это было необходимо. Проводились мероприятия для купирования осложнений.

2.4. Принципы проведения химиотерапевтического лечения

Предоперационная и послеоперационная химиотерапия назначалась химиотерапевтом, проводилась 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 $> 90 \text{ г/л}$). При наличии признаков почечной недостаточности (клиренс креатинина согласно формуле Коккрафта-Гоулта $< 50 \text{ мл/мин}$ и/или креатинин $> 115 \text{ ммоль/л}$) в качестве препаратов платины вместо цисплатина применялся оксалиплатин.

Переносимость химиотерапии оценивалась на основании Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [355], также регистрировалась частота модификации дозы и интервалов введения препаратов.

Эффект предоперационной терапии был оценен на основании данных МРТ/РКТ/ПЭТ/КТ, ответ на предоперационную терапию оценивался по критериям RECIST1.1 [356]. Дополнительно был изучен уровень опухолевого маркера СА 19-9, его динамика в ответ на предоперационную терапию.

2.5. Принципы проведения предоперационной подготовки

При наличии механической желтухи применяли или чрескожный антеградный доступ, или стентирование. При высоком блоке билиарного дерева и планировании резекции печени дренировали протоки остающейся части печени. Показанием к двустороннему билиарному дренированию были: некупируемый холангит или холангиогенные абсцессы в удаляемой доле печени, неудовлетворительный темп снижения уровня билирубина, неоднозначный объем предполагаемой операции или сомнения в технической возможности ее выполнить.

Показания к проведению портоvenозной эмболизации были стандартизованы в исследуемых группах. При планировании резекции печени в случае наличия сомнений в адекватном объеме и функции остающейся паренхимы печени выполняли КТ - или МРТ - волюмометрию, гепатосцинтиграфию, изучали уровень ретенции ИЦЗ на 15 минуте после введения. С 2020 года волюмометрию и/или гепатосцинтиграфию выполняем рутинно перед обширной резекцией печени. В сомнительных случаях прибегаем оценке функции печени, в том числе в остающейся части органа, с помощью МРТ, используя в качестве контрастного препарата гадооксетовую кислоту. При отсутствии цирроза, некупированной желтухи минимально допустимым объемом остающейся паренхимы печени при ВПХК считали 25% и при ПО – 30%. При более низком значении объема остающейся паренхимы печени выполняли портоvenозную эмболизацию. С 2020 года с учетом анализа данных литературы и неудовлетворительных собственных непосредственных результатов при обширных резекциях печени, особенно при ПО, показанием к редукции кровотока по воротной вене считаем объем ремнанта менее 40% при ПО. При ВПХК минимальным для безопасной резекции печени остаточный объем паренхимы печени считаем 30%.

2.6. Методы статистического анализа

Статистический анализ проведен с использованием программ SPSS версии 21 и GraphpadPrism 6.

БРВ определялась как временной интервал от даты начала лечения до прогрессирования заболевания или смерти от любой причины. ОВ определяли как временной интервал от даты начала лечения до смерти от любой причины.

Показатели общей выживаемости 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 Соx-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 .

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВНУТРИПЕЧЁНОЧНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМОЙ

3.1. Характеристика пациентов

Выполнено 205 резекций печени по поводу ВПХК. Первичная резекция печени осуществлена 195 пациентам (Таблица 2), медиана возраста – 58 лет, женщины преобладали, n=133 (68,2%).

Маркеры гепатитов (В и/или С) выявлены у 16 пациентов (8,2%).

У 124 из 195 пациентов с первичной резекцией (63,6%) отмечены симптомы заболевания. ИМТ 30 кг/м² и более имели 43 (22,1%).

Таблица 2 – Общая характеристика исследуемой группы пациентов с внутривепечёночной холангиокарциномой (исключены повторные резекции)

Параметр	N=195 (100%)
Пол	
• Женский	133 (68,2%)
• Мужской	62 (31,8%)
Возраст	
• менее 30 лет	2 (1,0%)
• 30-49 лет	41 (21,0%)
• 50-69 лет	139 (71,3%)
• ≥ 70 лет	13 (6,7%)
Сахарный диабет	
• Есть	13 (6,7%)
• Нет	182 (93,3%)
Первичный склерозирующий холангит	
• Есть	3 (1,5%)
• Нет	192 (98,5%)
Язвенный колит	
• Есть	2 (1,0%)
• Нет	193 (99,0%)
Вирусный гепатит В/С	
• Есть	16 (8,2%)
• Нет	179 (91,8%)
Механическая желтуха	
• Есть	20 (10,3%)
• Нет	175 (89,7%)

Параметр	N=195 (100%)
Индекс массы тела, кг/м ²	
• Менее 18,5	2 (1,0%)
• $\geq 18,5$ и <25	67 (34,4%)
• ≥ 25 и <30	83(42,6%)
• 30 и более	43 (22,1%)
Индекс коморбидности Чарлсона	
• 0-2	69 (35,4%)
• 3 и более	126 (64,6%)

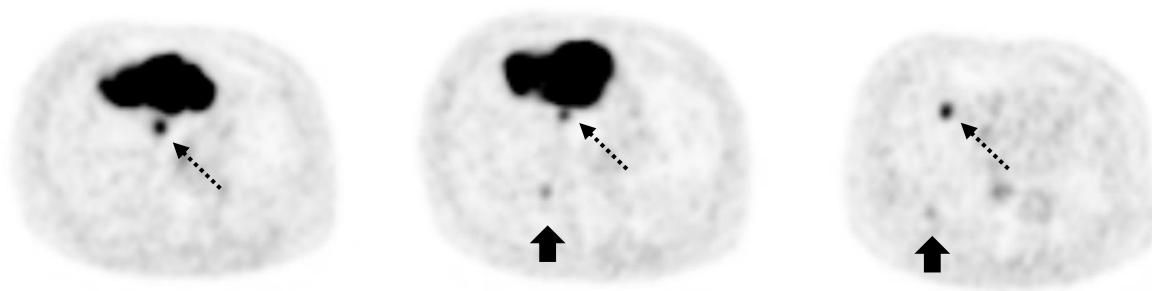
Наиболее специфические, но достаточно поздние симптомы были связаны с развитием билиарной гипертензии и механической желтухи, $n = 20$ (10,3%), у восьми из них – в сочетании с клиническими признаками холангита (4,1%). У четырех больных (2,05%) с желтухой были жалобы на боли в животе, в том числе в сочетании с жалобами на снижение массы тела в двух случаях - на 8 и 15 кг. Наличие только симптомов механической желтухи без других жалоб отмечено у восьми больных (4,1%).

Боли в животе отмечены почти у половины пациентов (44,1%, $n = 86$), в том числе у 8,2% пациентов в сочетании со снижением массы тела на 5 кг и более ($n = 16$). В восьми случаях отмечено только снижение массы тела на 5 кг и более (4,1%). Как было отмечено выше, в 20 случаях при ВПХК заболевание манифестировало механической желтухой (10,3%). ЧЧХС установлена в семнадцати случаях (8,7%), из них в четырех потребовалось установить два дренажа или более. Трем больным выполнены билиодуоденальные стентирования (1,5%).

На диагностическом этапе – до хирургического вмешательства – один узел в печени был выявлен у 145 пациентов (74,4%), у 22 больных – от двух до трех узлов (11,3%), еще у 28 – более трех очагов печени (14,6%).

Медиана наибольшего узла в печени по данным обследования – 8 см (2 см – 23 см).

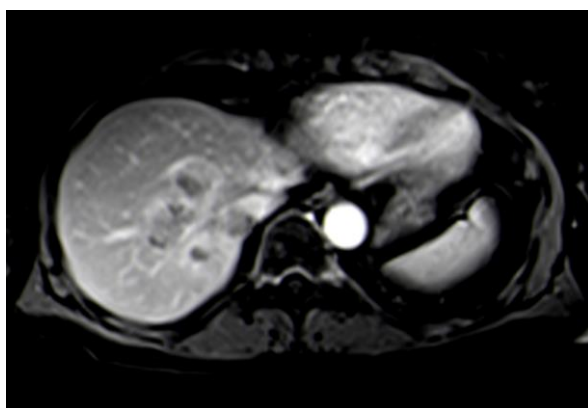
Поражение правой доли выявлено у 63 больных (32,3%), левой – у 52 (26,7%). Центральное расположение узла диагностировано в 63 случаях (32,3%). Множественное билобарное поражение печени (Рисунок 1) выявлено у 17 пациентов (8,7%).



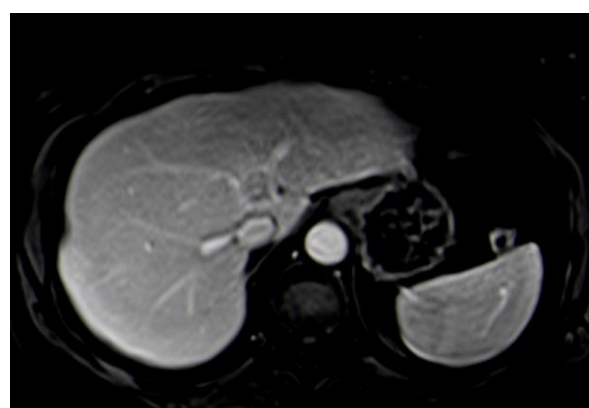
Массивный узел в левой доле печени с сателлитами (пунктирные тонкие стрелки) и отдельные отсеки в правой доле (толстые сплошные стрелки)

Рисунок 1 – Данные ПЭТ/КТ при внутриспечёночной холангиокарциноме. Множественное билобарное поражение печени при внутриспечёночной холангиокарциноме

Сдавление и/или инвазия ветви ВВ со стороны большего поражения отмечено у 54 пациентов (27,7%), еще в 5 случаях заподозрена инвазия/контакт основного ствола ВВ или контакт опухоли с обеими основными ветвями воротной вены (2,6%). Признаки инвазии ветви печёночной артерии с одной из сторон обнаружены у пяти пациентов (2,6%). Вовлечение печёночных вен заподозрено у 29 больных (14,9%) (Рисунок 2).



А.



Б.

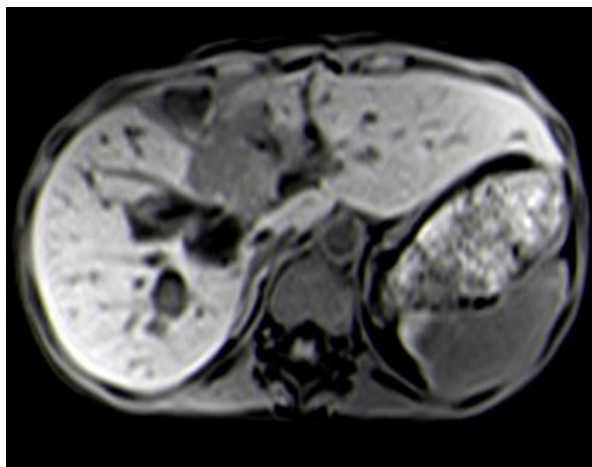
А. Внутриспечёночная холангиокарцинома VII-VIII сегментов печени с инвазией правой печёночной вены

Б. Внутриспечёночная холангиокарцинома IVA сегмента печени с инвазией левой и средней печёночных вен

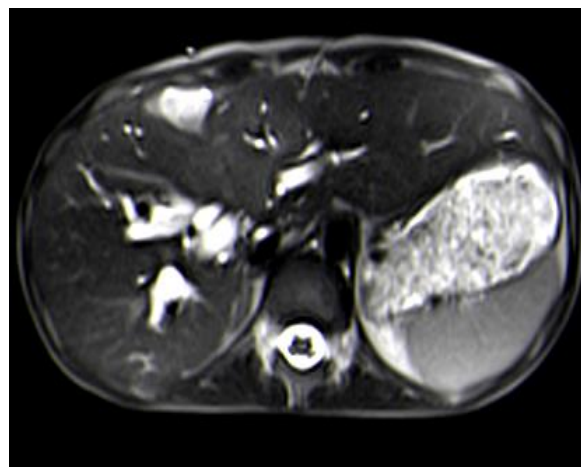
Рисунок 2 – Аксиальная МР-томограмма абдоминальной области (T1-ВИ, венозная фаза) при внутриспечёночной холангиокарциноме

Вовлечение крупных желчных протоков выявлено у 49 больных (25,1%). Двухстороннее вовлечение ВЖП (Рисунок 3) или общего печёночного протока отмечено у 19 (9,7%), у двух

выявлен внутривнутрипротоковый компонент, исходящий из внутривнутрипечёночного протока и распространяющийся на ВЖП (0,5%).



А.



Б.

А. T1 – взвешенное изображение

Б. T2 – взвешенное изображение

Рисунок 3 – Аксиальная МР-томограмма абдоминальной области. Внутривнутрипечёночная холангиокарцинома с поражением SIVB-V-VIII сегментов печени с инвазией желчных протоков с двух сторон, развитием холангиогенных абсцессов

Попытка морфологической верификации осуществлена 161 пациенту (82,6%), убедительно диагноз «рак» установлен в 155 случаях (79,5%), в четырех – заподозрен. Обращает на себя внимание, что у 19 из «верифицированных» 155 пациентов (12,3%) по данным биопсийного материала был установлен диагноз рака без уточнения формы или гепатоцеллюлярного рака, а окончательный диагноз «ВПХК или комбинированная гепатохолангиокарцинома» установлен уже после морфологического изучения удаленного препарата, в том числе с применением иммуногистохимических методов.

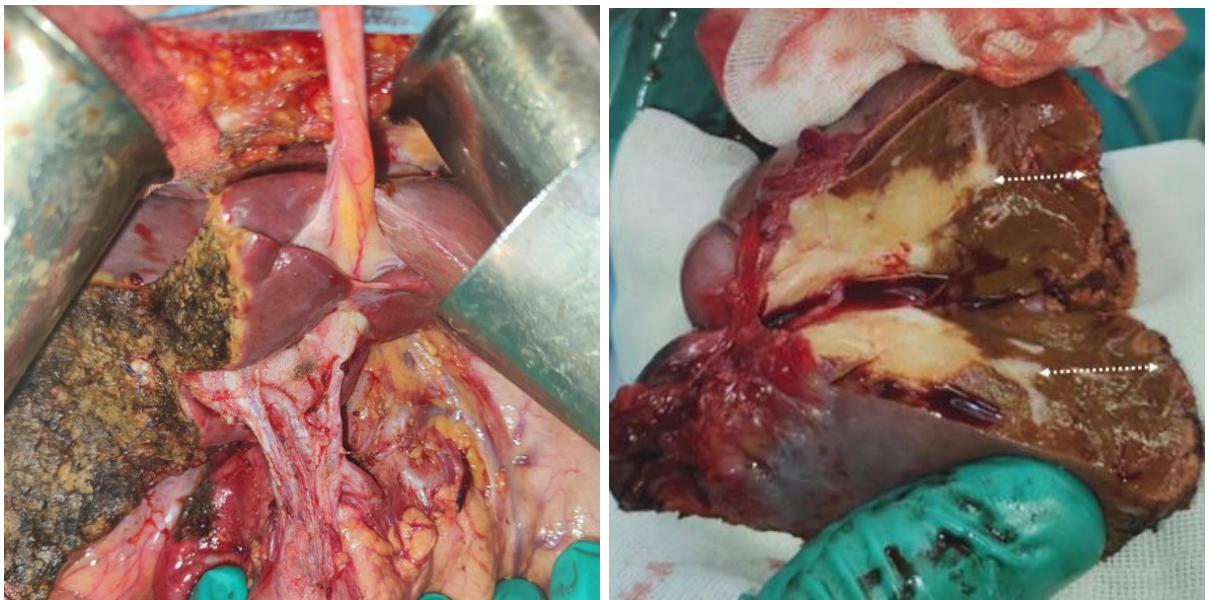
Предоперационная терапия выполнена 38 пациентам (19,5%), в половине случаев (50,0%, n = 19) – в связи с признаками нерезектабельности в качестве индукционной, остальным пациентам (50,0%, n = 19) – в качестве неoadьювантной.

Перед обширной резекцией выполнено шесть портовоенозных эмболизаций. Осложнений после манипуляции не отмечено. отмечено увеличение медианы FRLV с 19% (18% - 20%) до 27% (25%-29%). Медиана времени между ЭВВ и резекцией составила 46 дней (32-52 дня). Ранее показанием к процедуре считали предполагаемый объем ремнанта печени менее 25%, с 2022 года – менее 30%.

Мы долгое время были сторонниками обширных вмешательств при опухолевом поражении печени, в том числе – при ВПХК, и осуществляли экономные резекции только при

циррозе. При отсутствии фоновой патологии печени отдавали предпочтение операциям в объеме гемигепатэктомии и выше даже при наличии возможности в выполнении экономной резекции [357, 358].

На настоящий момент при ВПХК нами выполнено 48 экономных резекций, что составило 24,6% от всех вмешательств на печени. В половине случаев экономные резекции были выполнены при центрально расположенных опухолях при вовлечении SIV-V (50%, $n = 24$) (Рисунок 4). При экономных резекциях предпочтение отдаем сегменториентированным операциям (91,2%, $n = 44$). При соблюдении свободного от опухоли края резекции это позволяет без ущерба радикализму (частота R0 резекций 81,2% против 82,3%, $p = 0,83$) сохранять значительный объем паренхимы печени.



А.

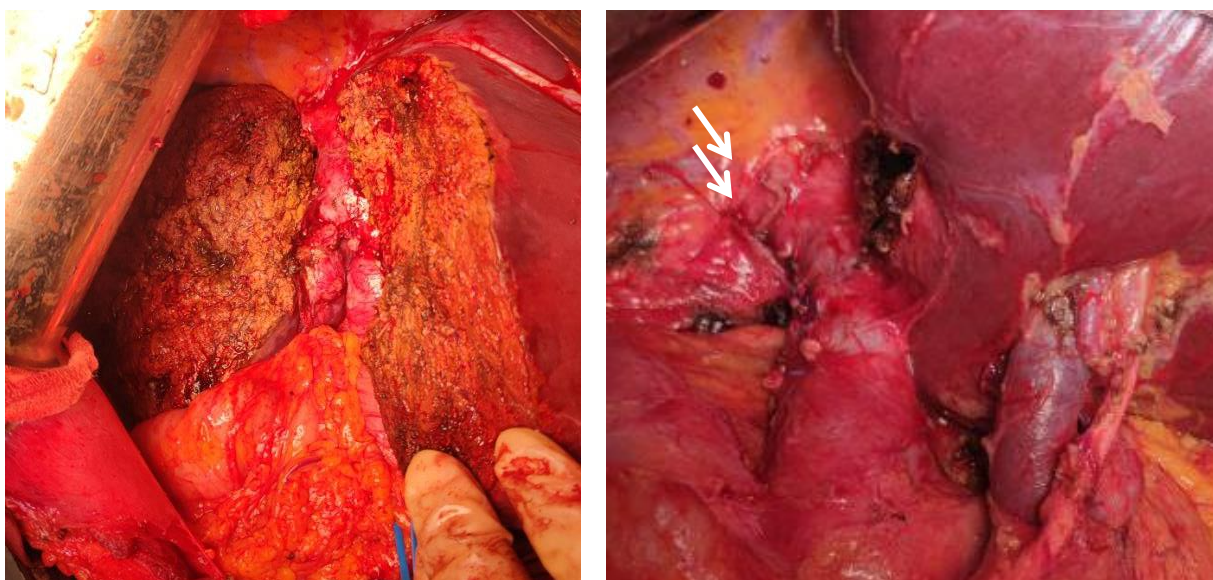
Б.

А. Вид операционного поля после резекции.

Б. Макропрепарат - до края резекции – 20 мм (белые стрелки пунктиром)

Рисунок 4 – Сегментэктомия V печени с резекцией SIVB по поводу внутрипечёночной холангиокарциномы V сегмента печени

Еще один вариант паренхимосохранных сегменториентированных резекций печени – бисегментэктомия VII-VIII с резекцией правой печёночной вены без ее реконструкции (Рисунок 5). Нами выполнено более 30 подобных вмешательств, в том числе – при ВПХ ($n = 4$). Отток венозной крови после резекции правой печёночной вены осуществляется через короткие печёночные вены, а также через систему коммуникантных вен в среднюю печёночную вену без признаков нарушения оттока крови от правой доли печени. Промежуточные результаты исследования отражены в научных публикациях [359, 360].



А.

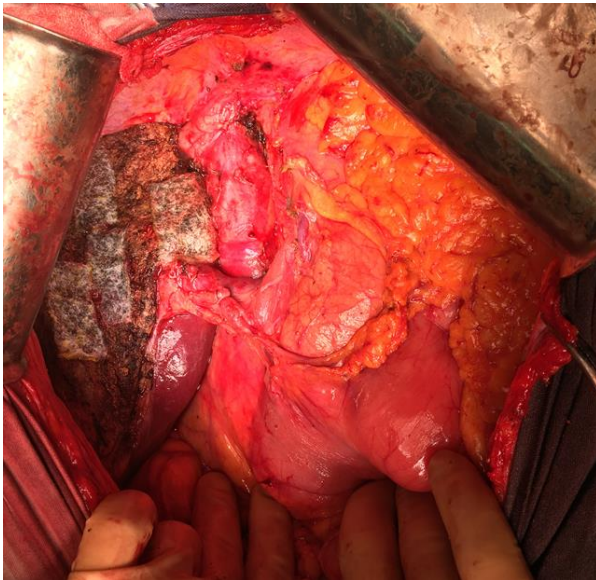
Б.

А. Этап операции после трансекции печени и выделения правой печёночной вены у ее устья. Б. Окончательный вид операционного поля после резекции – стрелками показан шов в области резецированной правой печёночной вены

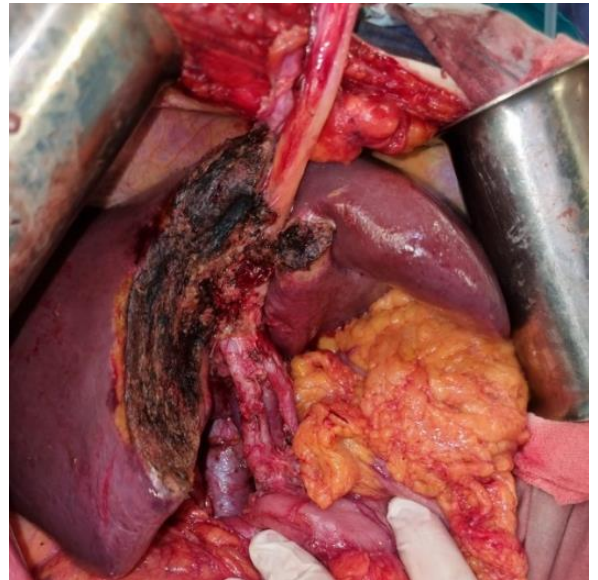
Рисунок 5 – Бисегментэктомия SVII-VIII печени с резекцией правой печёночной вены без ее реконструкции

Обширную резекцию (гемигепатэктомию и выше, $n = 147$) предпочитаем выполнять воротным способом с предварительной перевязкой воротных структур на стороне планируемой гемигепатэктомии. Долевая печёночная артерия и ветвь воротной вены перевязаны в 135 случаях (91,8%). Долевой печёночный проток перевязан у 106 пациентов (72,1%) еще в 12 случаях осуществлена резекция ВЖП в дополнение к обширной резекции печени. Печёночную вену на стороне удаляемой доли удалось перевязать у 123 пациентов (93,7%).

Лимфодиссекцию выполняем практически всегда как при обширных резекциях, так и при экономных. Она осуществлена 171 пациенту (87,7%), в группе больных с лимфодиссекцией медиана удаленных ЛУ составила шесть (1-18), в 87 (44,6%) случаях выполнена лимфодиссекция с числом удаленных ЛУ не менее шести. В стандартный объем лимфодиссекции (Рисунок 6) входит клетчатка с лимфатическими узлами гепатодуоденальной связки, за головкой поджелудочной железы и по ходу ОПА.



А.



Б.

А. Лимфодиссекция при обширной резекции печени, Б. Лимфодиссекция при экономной резекции печени

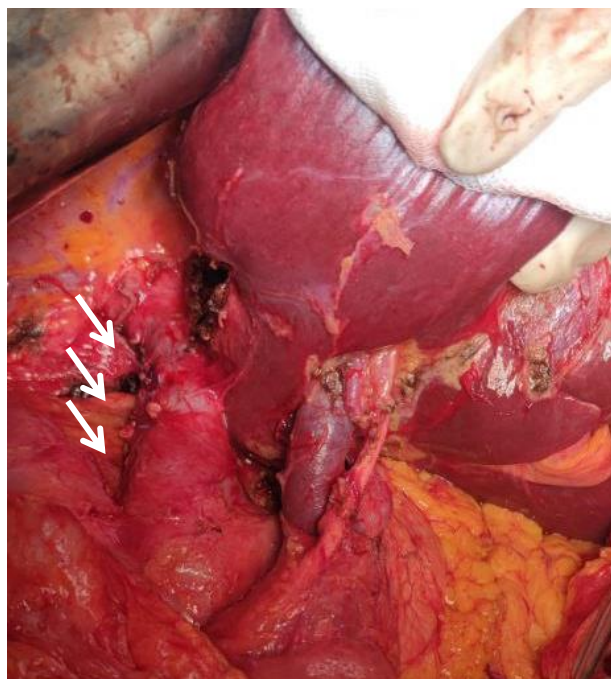
Рисунок 6 – Лимфодиссекция гепатодуоденальной связки, за головкой поджелудочной железы, а также по ходу общей печёночной артерии при внутрипечёночной холангиокарциноме

Резекция соседних структур выполнена 46 больным (23,6%), диафрагма резецирована 15 пациентам (7,7%), надпочечник (правый) – пяти (2,6%). Резекция ВЖП (Рисунок 7) в дополнение к резекции печени выполнены 13 больным (6,7%).



Рисунок 7 – Вид послеоперационной раны после правосторонней гемигепатэктомии, сегментэктомии I печени, резекции внепечёночных желчных протоков (дренаж в левом долевым протоке), регионарной лимфодиссекции

Сосудистые резекции выполнены в 11 случаях (5,6%). Чаще выполнялась резекция нижней полой вены ($n = 8$), (Рисунок 8), воротная вена резецирована в трех случаях. Артериальных резекций в нашем исследовании не было.



А.



Б.

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 8 – Боковая резекция нижней полой вены

Более подробная характеристика лечения больных с ВПХК представлена в Таблице 3.

Половине пациентов выполнены стандартные гемигепатэктомии ($n = 100$), из них в 46 случаях – правосторонняя гемигепатэктомия. Отметим, что крайне редко выполнялись расширенные левосторонние гемигепатэктомии ($n = 8$).

Прингл маневр применялся в половине случаев ($n = 95$), из них у 47 больных – в течение 20 минут и более. В таблице 3, помимо хирургических параметров, также указаны основные параметры дополнительного лечения, из которых следует, что большинству больных с ВПХК (157 пациентов, 80,5%) не проводилась предоперационная химиотерапия. Адьювантная ХТ проведена 108 (55,4%) пациентам. Более подробная информация о дополнительной терапии размещена в соответствующем разделе.

Таблица 3 – Характеристика лечения пациентов с внутripечёночной холангиокарциномой

Параметр	N=195 (100%)
Химиотерапия до операции	
• Не проводилась	157 (80,5%)
• Проводилась	38 (19,5%)
Патоморфологический ответ (шкала Лавниковой)	
• Нет	14 (7,2%)
• Степень 1	9 (4,6%)
• Степень 2	9 (4,6%)
• Степень 3	5 (2,6%)
• Степень 4	1 (0,5%)
• Не проводилась ХТ	157 (80,5%)
Объем операции на печени	
• Анатомические экономные резекции	44 (22,6%)
• ПГГЭ	56 (28,7%)
• РПГГЭ	29 (14,9%)
• ЛГГЭ	54 (27,7%)
• РЛГГЭ	8 (4,1%)
• Атипичная резекция	4 (2,1%)
Резекция внепечёночных желчных протоков	
• Проводилась	13 (6,7%)
• Не проводилась	182 (93,3%)
Резекция сосудов	
• Резекция воротной вены	3 (1,5%)
• Резекция нижней полой вены	8 (4,1%)
• Нет	184 (94,4%)
Маневр Прингла, длительность	
• Проводился, менее 20 минут	48 (24,6%)
• Проводился, 20 минут и более	47 (24,1%)
• Нет	100 (51,3%)

Количество удаленных лимфатических узлов	
• 0-5	108 (55,4%)
• 6 и более	87 (44,6%)
Адьювантная химиотерапия	
• Не проводилась	87 (44,1%)
• На основе гемцитабина	53 (22,1%)
• Капецитабин	50 (25,6%)
• Другие схемы	5 (8,2%)

ПГЭ – правосторонняя гемигепатэктомия, РПГЭ – расширенная правосторонняя гемигепатэктомия, ЛГЭ – левосторонняя гемигепатэктомия, РЛГЭ – расширенная левосторонняя гемигепатэктомия, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

3.2. Результаты морфологического исследования

При морфологическом исследовании (Таблица 4) поражение в виде одного узла в печени 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%). Таким образом, поражение в виде двух и более узлов в печени выявлено у 74 пациентов (37,9%).

Медиана размера наибольшего узла составила 8 см (2 – 23 см).

Радикальная операция, при которой удалены все макроскопически определяемые проявления заболевания, а при микроскопии ни в одном из краев резекции не выявлено опухолевых клеток, выполнена 160 пациентам (82,1%), R1 резекция осуществлена 24 больным (12,3%), R2 резекция - 11 пациентам (5,6%). Отдельно осуществлен анализ степени радикализма выполненной операции относительно печени в области ее трансекции. В трех случаях в печени оставлена макроскопически определяемая опухоль (1,5%,). Микроскопически нерадикальная операция, при которой в области пересечения паренхимы печени выявлены комплексы аденокарциномы, выполнена в 22 случаях (11,3%). В 170 (87,2%) случаях в крае резекции печени опухолевых клеток не выявлено (R0 резекция в области пересечения паренхимы печени), при этом у 83 больных достигнут, край резекции печени, свободный от опухоли шириной 10 мм и более (42,6%).

Таблица 4 – Характеристика опухолевого процесса у пациентов с внутривенной холангиокарциномой, данные морфологического исследования

Характеристика	N=195 (100%)
Число очагов в печени	
• 1	121 (62,1%)
• 2-3	25 (12,8%)
• 4 и более	49 (25,1%)
Размер наибольшего очага в печени	
• До 8 см	(49,2%)
• 8 см и более	99 (50,8%)
Пораженная доля печени	
• Левая	51 (26,2%)
• Правая	48 (24,6%)
• Обе	96 (49,2%)
Врастание в долевые сосуды и протоки, окружающие ткани	
• Есть	75 (38,5%)
• Нет	120 (61,5%)
Вовлечение сегмента печени S1	
• Вовлечен	21 (10,8%)
• Не вовлечен	174 (89,2%)
Степень дифференцировки опухоли	
• Низкая	79 (40,5%)
• Умеренная	75 (38,5%)
• Высокая	9 (4,6%)
• Особые формы	8 (4,1%)
• Нет данных	24 (12,3%)
Периневральная инвазия	
• Есть	35 (17,9%)
• Нет	160 (82,1%)
Сосудистая инвазия	
• Нет	118 (60,5%)
• Микро	44 (22,6%)
• Макро	33 (16,9%)
Фиброз печени, степень	
• 0-2 степень	177 (90,8%)
• 3-4 степень	18 (9,2%)
Стадия T	
• T1	13 (6,7%)
• T2	58 (29,7%)
• T3	49 (25,1%)
• T4	75 (38,5%)

Наличие пораженных лимфатических узлов	
• N1	67 (34,4%)
• N0	128 (65,6%)
Стадия TNM	
• Ia	8 (4,2%)
• Ib	2 (1,0%)
• II	35 (17,9%)
• IIIa	30 (15,4%)
• IIIb	96 (49,2%)
• IV	24 (12,3%)

У 38,5% (75 пациентов) больных наблюдалось врастание опухоли во внепечёночную часть сосудов и протоков, окружающие ткани. У большей части пациентов не отмечалось поражения регионарных лимфатических узлов (128 пациентов, 65,6%) и не было отдалённых метастазов (171 пациент, 87,7%). У 126 больных (64,6%) была 3 стадия заболевания. У 154 пациентов (79,0%) была низкая и умеренная степень дифференцировки опухоли.

Стоит отметить, что 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 трансекции также была одинакова в обеих группах (87,1% против 87,5%, $p = 1,0$).

В случае выполнения резекции ВЖП ($n = 13$) радикальная операция удалась в 9 случаях (69,2%), что несколько ниже уровня R0 резекций в группе без резекций протоков (83,3, $p = 0,256$), но разница незначима. R1 резекция выполнена трем больным, R2 – одному пациенту. Частота достижения R0 резекции при резекции НПВ или ВВ достоверно не отличалась от таковой при отсутствии сосудистой резекции 90,9% ($n = 10$ из 11), против 81,5% ($n = 150$ из 184), $p = 0,693$.

Медиана удаленных ЛУ в общей группе ($n = 195$) составила 5 (0-18). В группе больных с лимфаденэктомией или лимфодиссекцией ($n = 171$) медиана удаленных ЛУ достигла шести (1-18). Поражение ЛУ выявлено у 67 (34,4%). Отношение (медиана) пораженных ЛУ к удаленным (LNR) в группе пациентов с регионарными метастазами составило 0,35 (0,056 – 1).

Ранее было отмечено, что вовлечение окружающих структур отмечено у 75 больных (38,5%), чаще отмечено врастание в паранефральную клетчатку (8,7%, $n = 17$), диафрагму (6,7%, $n = 13$), в желчный пузырь (8,2%, $n = 16$), во ВЖП (6,2%, $n = 12$), в ВВ или ее правую/левую ветвь (3,1%, $n = 6$), в НПВ (2,1%, $n = 4$).

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. Комбинированная гепатохолангиокарцинома (3,6%) выявлена у семи пациентов, лимфоэпителиальная форма ХК – у одного (0,5%).

I-II стадия по AJCC определена у 45 пациентов (23,1%), IIIA – в 30 случаях (15,4%), IIIB стадия – в 96 (49,2%). Отдалённые метастазы выявлены у 24 (IV стадия – 8,16%). Чаще всего отмечено поражение нерешонарных ЛУ (n = 13) и метастазы по брюшине (n = 9).

3.3. Непосредственные результаты хирургического этапа при внутрпечёночной холангиокарциноме

Медиана времени выполнения операции составила 190 мин (90-490), медиана кровопотери – 1000,0 мл (50 - 16000,0 мл). Гемотрансфузии потребовались 62 больным (31,8%). В общей группе (n = 195) осложнения развились в 89 случаях (45,6%), третьей степени и выше – у 35 пациентов (17,9%). Чаще встречалось желчеистечение (22,1%, n = 43), (Таблица 5), как правило – из зоны резекции печени (19,0%, n = 37).

Таблица 5 – результаты хирургического этапа лечения пациентов с внутрпечёночной холангиокарциномой

Параметр	N = 195 (100%)
Длительность операции	
• До 2 ч	15 (7,7%)
• 2-4 ч	127 (65,1%)
• Более 4 ч	48 (24,6%)
• Нет данных	5 (2,6%)
Кровопотеря во время операции	
• До 500 мл	47 (24,1%)
• 500-999 мл	55 (28,2%)
• 1000-1999 мл	47 (24,1%)
• 2000 мл и более	41 (21,0%)
• Нет данных	5 (2,6%)
Желчеистечение	
• Да	43 (22,1%)
• Нет	152 (77,9%)
Геморрагические осложнения (область операции)	
• Не было	184 (94,3%)
• Гематома (консервативное лечение)	8 (4,1%)

Продолжение таблицы 5

• Гематома (хирургическое лечение)	1 (0,5%)
• Кровотечение	2 (1,0%)
Желудочно-кишечное кровотечение	
• Не было	192 (97,9%)
• Было, купировали консервативно	2 (1,0%)
• Было, купировали хирургически	1 (0,5%)
Панкреатит	
• Нет	184 (94,3%)
• Ферментативный	8 (4,1%)
• Геморрагический	1 (0,5%)
• Панкреонекроз	2 (1,0%)
Плеврит/гидроторакс	
• Не было	154 (79,0%)
• Реактивный гидроторакс	38 (19,5%)
• Воспалительный плеврит	2 (1,0%)
• Эмпиема плевры	1 (0,5%)
Степень послеоперационных осложнений (шкала Clavien-Dindo)	
• 0	106 (54,4%)
• 1	42 (21,5%)
• 2	12 (6,2%)
• 3-4	29 (14,8%)
• 5	6 (3,1%)
Пострезекционная печёночная недостаточность	
• Нет	171 (87,7%)
• Класс А	10 (5,1%)
• Класс В	5 (2,6%)
• Класс С	9 (4,6%)

У четырех пациентов (2,1%) развилась несостоятельность БДА в самостоятельном варианте. Еще у двух больных (1,0%) отмечено желчеистечение из области ВЖП ввиду их травмы, в том числе – в сочетании со стриктурой ВЖП. Стриктура ВЖП в самостоятельном варианте отмечена в трех случаях (1,5%) Пострезекционная печёночная недостаточность отмечена у 24 больных (12,3%). Летальность составила 3,1% (n = 6).

Проведен однофакторный анализ параметров, потенциально способных влиять на риск развития осложнений после операции III степени и более у пациентов с ВПХК: возраст, пол, ИМТ, наличие вирусного гепатита, сахарного диабета, механической желтухи, стадия Т, наличие пораженных ЛУ и метастазов, стадия заболевания по классификации 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/сосудистой инвазии, наличие макроскопической васкулярной инвазии, вовлечение сегмента S1, проведение предоперационной ХТ, резекция желчного протока, нижней полой вены, проведение маневра Прингла и его длительность, длительность операции, объем интраоперационной кровопотери (Таблица 6).

Таблица 6 - Влияние факторов на риск развития клинически значимых осложнений после операции у пациентов с внутripечёночной холангиокарциномой – однофакторный регрессионный анализ

Фактор	p	ОР	95%ДИ
Возраст	0,927	1,002	0,967-1,037
Женский пол	0,721	0,871	0,402-1,889
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	0,505	1,385	0,532-3,604
Наличие вирусного гепатита	0,446	1,591	0,481-5,262
Наличие сахарного диабета	0,056	3,167	0,969-10,347
Индекс Чарлсона ≥ 3	0,146	1,797	0,815-3,962
Наличие желтухи	0,001	7,690	2,884-20,501
pT3-4	0,150	1,828	0,803-4,158
pN+	0,439	1,346	0,634-2,855
pM1	0,728	1,207	0,419-3,478
Стадия III-IV (TNM)	0,180	2,000	0,727-5,503
Более 3 узлов в печени	0,735	0,891	0,119-2,894
Диаметр узла в печени ≥ 8 см	0,604	0,392	0,211-2,799
Обширная резекция печени	0,054	2,940	0,981-8,810
билобарное поражение	0,049	2,108	1,004-4,422
Врастание в окружающие ткани	0,183	1,658	0,788-3,489
Низкая дифференцировка	0,579	0,813	0,391-1,690
Периневральная инвазия	0,285	1,553	0,693-3,482
Сосудистая инвазия (макро и микро)	0,114	1,813	0,868-3,786
Сосудистая инвазия (макро)	0,031	2,590	1,092-6,144
Вовлечение сегмента S1	0,890	1,085	0,342-3,450
Проведение химиотерапии перед резекцией	0,699	0,828	0,317-2,163
Резекция желчных протоков	0,001	9,185	2,795-30,185
Резекция сосудов	0,684	0,643	0,077-5,399
Проведение маневра Прингла	0,029	2,343	1,091-5,031
Прингл-маневр > 20 мин	0,439	1,453	0,565-3,740
Длительность операции	0,144	1,003	0,999-1,008
Объем кровопотери	0,001	1,001	1,000-1,001
≥ 6 удаленных лимфатических узлов	0,587	0,767	0,294-1,997

ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела.

Мы включили в многофакторный анализ параметры с индексом достоверности $p < 0,1$ из однофакторного анализа. Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 7.

Таблица 7 - 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

По данным проведенного нами многофакторного анализа, достоверное влияние на риск развития клинически значимых осложнений после операции имел только такой показатель, как наличия сахарного диабета (ОР 5,050; 95%ДИ 1,275-20,004, $p = 0,021$). Близкими к достоверности были также следующие факторы: проведение маневра Прингла (ОР 0,097; 95%ДИ 0,868-5,582; $p=0,097$), объем интраоперационной кровопотери (ОР 1,484; 95%ДИ 0,941-2,340; $p=0,090$). Отметим, что резекция ВЖП или объем вмешательства при многофакторном анализе не продемонстрировали риска увеличения осложнений $\geq$ III степени.

Осуществлен более детальный анализ непосредственных результатов в зависимости от объема резекции печени. Отметим, что обширные резекции ($n = 147$) не увеличили частоту летальных случаев (2,7% против 4,2%, $p=0,637$), но риск осложнений при однофакторном анализе значимо (53%, $n = 78$) был выше в группе обширных операций по сравнению с группой экономных резекций (22,9%, $n = 11$; $p = 0,004$). Риск осложнений третьей степени и более (21,1%, $n = 31$) также оказался выше в группе гемигепатэктомий при однофакторном анализе, выявлена тенденция к росту уровня осложнений $\geq$ III степени в сравнении с экономными операциями (8,3%, $n = 4$; $p = 0,053$). Пострезекционная печёночная недостаточность ($n = 21$) также чаще развивалась в группе обширных резекций (14,3%, $n = 21$ из 147 против 6,3%, $n = 3$ из 48, $p = 0,205$), но в рамках статистически незначимой ассоциации.

Отметим, что в группе больных, которым выполнена обширная резекция печени с предварительной портоvenозной эмболизацией ($n=6$), не было летальных исходов, что, впрочем, достоверно не отличалось от группы пациентов с обширной резекцией без

предварительной ЭВВ (0 против 2,8%, $p = 1,0$). У двух больных из этой группы (33,3%) развилась ПРПН (В и С степени).

После венозных резекций частота осложнений третьей степени и более составила 18,2% ($n = 2$ из 11), что сопоставимо ($p = 1,0$) с частотой осложнений $\geq$ III степени в группе без сосудистых резекций (17,9%, $n = 33$ из 184). От послеоперационных осложнений в группе сосудистых резекций умер один больной, летальность оказалась выше – 9,1% против 2,7%, но разница - статистически незначима, $p = 0,295$.

Резекция внепечёчных желчных протоков осуществлена 13 больным – как правило, в сочетании с обширной резекцией печени ($n = 12$). Медиана времени операции в этом случае составила 270 мин (120-490 мин), кровопотери - 3000 (500-16000). Гемотрансфузия потребовалась 9 пациентам (69,2%). В послеоперационном периоде осложнения развились у 10 пациентов (76,9%), третьей степени и более – у девяти (69,2%). Преобладали билиарные осложнения (69,2%, $n = 9$). В четырех случаях выявлена несостоятельность гепатикозентероанастомоза (30,8%), в том числе в сочетании со стриктурой анастомоза ($n = 1$) и желчеистечением из края резекции печени ($n = 1$). Еще у одного пациента развилась стриктура анастомоза без его несостоятельности, но желчеистечением из резецированной печени. Желчеистечение из края резекции печени в самостоятельном варианте развилось у трех (23,1%). В одном случае после расширенной правосторонней гемигепатэктомии и обструктивной резекции желчных протоков развилась несостоятельность культи левого латерального секторального протока в сочетании с желчеистечением из резецированной печени.

Печёчная недостаточность развилась у четырех больных в группе с резекцией протоков (30,8%), отмечен тренд к увеличению этого осложнения при необходимости в резекции ВЖП, чем в группе без вмешательства на протоках (11,0%, $n = 20$, $p = 0,059$). Внутривнутрибрюшное кровотечение развилось у одного пациента, гематома в области операции - также у одного (7,7%). Отметим, что в группе без резекции ВЖП осложнения развивались значительно реже (43,4%, $n=79$, $p = 0,023$), осложнения $\geq$ III степени выявлены у меньшей части пациентов (14,3%, $n = 26$, $p=0,00003$). Достоверно реже развивались желчеистечение, которое выявлено у 34 больных (18,7% против 69,2%, $p = 0,0002$). Летальность в группе без вмешательства на ВЖП (2,2%, $n = 4$ из 182) была ниже (отмечена тенденции, $p = 0,052$), чем в группе с резекцией протоков (15,4%, $n = 2$ из 13).

Как указано в таблице 8, 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%, $p = 0,594$). Частота послеоперационного панкреатита также достоверно не отличалась в сравниваемых группах

(3,4% против 7,4%, $p = 0,351$). Уровень послеоперационной летальности был одинаков (2,3% против 3,7%, $p = 0,694$).

Таблица 8 - Непосредственные результаты хирургического этапа при ВПХК в зависимости от объема лимфодиссекции

Параметр	Удаление ≥ 6 ЛУ n (%)	Удаление < 6 ЛУ n (%)	P
Осложнения	38 (43,7%)	51 (47,2%)	0,665
Осложнения $\geq$ III степени	12 (13,7%)	23 (20,7%)	0,261
Панкреатит	3 (3,4%)	8 (7,4%)	0,351
Панкреонекроз	1 (1,1%)	1 (0,9%)	1,0
Летальность	2 (2,3%)	4 (3,7%)	0,694
Всего	87	108	195

ЛУ – лимфатические узлы

В таблице 9 отражены результаты обширных резекций печени без резекции ВЖП ($n = 135$) в зависимости от способа перевязки долевого протока – до трансекции печени ($n = 106$) или интрапаренхиматозно, на этапе трансекции ($n = 29$).

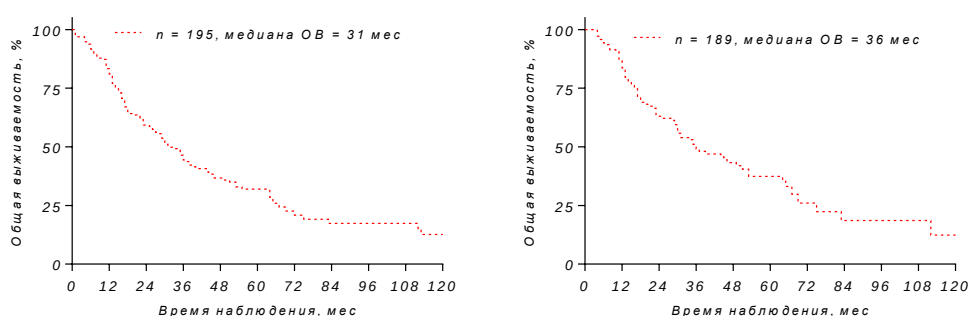
Таблица 9 – Осложнения обширных резекций печени в зависимости от способа перевязки долевого протока

Параметр	Предварительная перевязка протока n (%)	Перевязка протока в паренхиме n (%)	p
Осложнения	51 (48,1%)	18 (62,1%)	0,212
Осложнения $\geq$ III степени	12 (11,3%)	11 (37,9%)	0,002
Стриктура желчных протоков	3 (2,8%)	1 (3,4%)	1,0
Желчеистечение	23 (21,9%)	8 (27,6%)	0,618
Летальность	1 (0,9%)	1 (3,4%)	0,385
Всего	106	29	135

Не отмечено увеличения билиарных осложнений в группе с предварительной перевязкой протока: и частота развития стриктуры ($p = 1,0$), и риск желчеистечения ($p = 0,618$) были сопоставимы. Летальность ($p = 0,385$) и частота осложнений ($p = 0,212$) также не отличались в сравниваемых в группах. А риск развития осложнений III степени и более был в три раза выше в группе без предварительной перевязки желчного протока (37,9% против 11,3%, $p = 0,002$), что указывает на безопасность перевязки протока до трансекции печени.

3.4. Анализ отдалённых результатов хирургического и комбинированного лечения при внутриспечёчной холангиокарциноме. Факторы прогноза

Пятилетняя ОВ в общей группе вне зависимости от наличия тех или иных факторов прогноза составила 32,0%, медиана ОВ достигла 31 месяца (Рисунок 9а). При исключении из анализа результатов пациентов ($n = 6$), которые умерли в девяностодневный послеоперационный период, пятилетняя общая выживаемость составила 37,4%, медиана ОВ достигла 36 месяцев (Рисунок 9б).



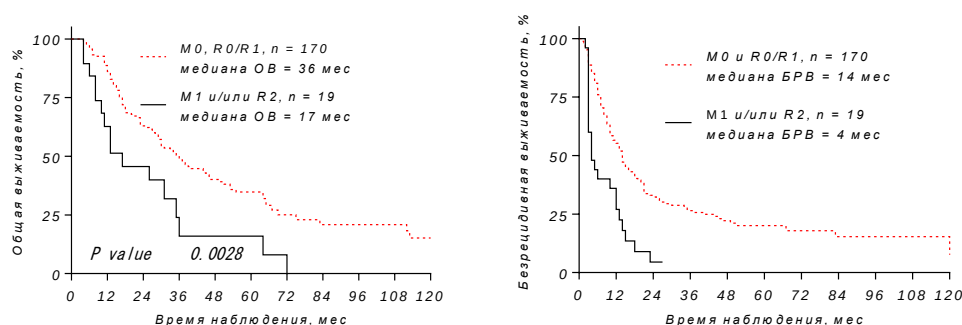
А.

Б.

А. Общая выживаемость среди всех пациентов. Б. Общая выживаемость после исключения пациентов ($n = 6$), умерших от послеоперационных осложнений

Рисунок 9 – Общая выживаемость пациентов с внутриспечёчной холангиокарциномой

Наличие отдалённых нелимфогенных метастазов и/или макроскопически нерадикальные операции ($n = 19$) значительно ухудшили БРВ, $p < 0,0001$ и ОВ, $p = 0,0028$ (Рисунок 10).



А.

Б.

Рисунок 10 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) пациентов с внутриспечёчной холангиокарциномой в зависимости от наличия отдалённых нелимфогенных метастазов и/или выполненной макроскопически нерадикальной операции ($n = 19$ против 170)

В связи с этим из дальнейшего анализа исключены данные 19 пациентов при макроскопически нерадикальной резекции или с отдалёнными метастазами (за исключением пациентов с M1 статусом за счет нерегистрарных лимфогенных метастазов).

Пятилетняя ОВ в группе больных 65 лет и старше достигла 46,2%, медиана ОВ – 35 месяцев, что оказалось сопоставимо с группой пациентов более молодого возраста (пятилетняя ОВ составила 30,0%, медиана ОВ – 36 месяцев, $p = 0,19$). При этом отмечено улучшение БРВ в группе пациентов 65 лет и старше, трехлетняя БРВ достигла 36,6% против 22,4%, медиана БРВ составила 21 месяца в более возрастной группе против 13, $p = 0,045$ (Рисунок 11).

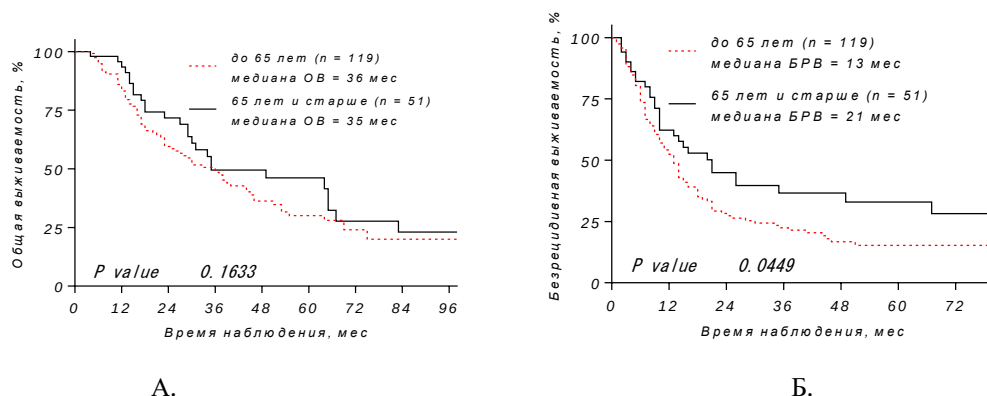


Рисунок 11 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) пациентов с внутривенной холангиокарциномой в зависимости от возраста

Не выявлено отличия в отдалённых результатах в зависимости от пола пациентов (Рисунок 12). Пятилетняя ОВ составила 33,7%, медиана ОВ достигла 35 месяцев у женщин, у мужчин эти показатели составили 36,2% и 38 месяцев, $p = 0,629$. Трехлетняя БРВ составила 24,4% и 30,9%, соответственно ($p = 0,248$)

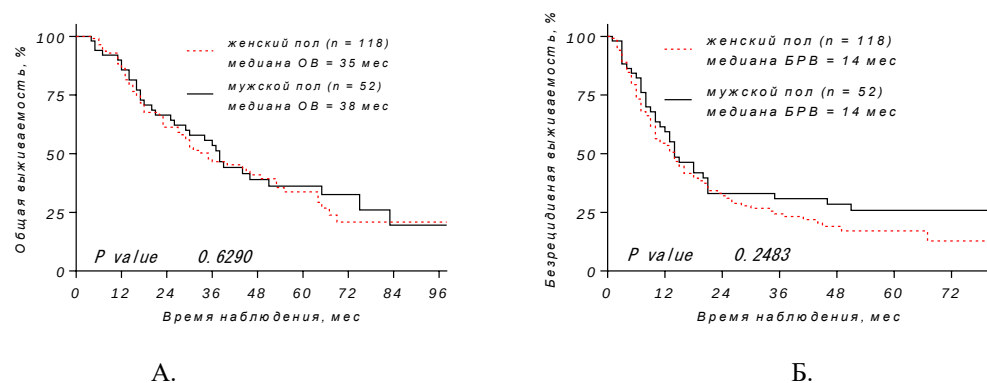


Рисунок 12 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) пациентов с внутривенной холангиокарциномой в зависимости от пола

У больных с наличием фиброза печени 3-4 степени ($n = 14$) при сравнении с группой больных с менее выраженным фиброзом или его отсутствием, не отмечено ухудшения ни ОВ ($p = 0,787$), ни БРВ ($p = 0,540$) (Рисунок 13).

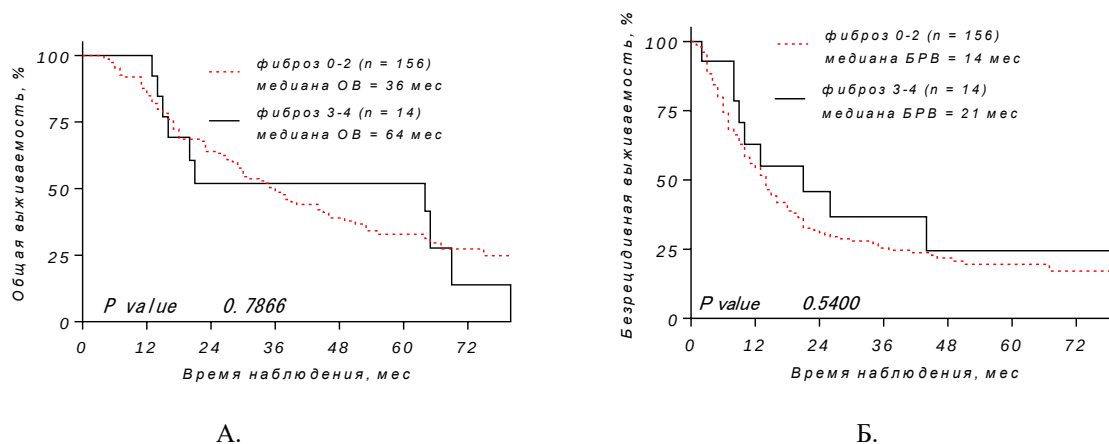


Рисунок 13 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) пациентов с внутрипечёночной холангиокарциномой в зависимости от наличия и выраженности фиброза

Следует отметить тенденцию в улучшении ОВ у пациентов без симптомов заболевания на момент установления диагноза, медиана ОВ в этой группе составила 53 месяца против 30, $p = 0,087$ (Рисунок 14). Трехлетняя БРВ также была выше в группе больных без наличия симптомов – 16 месяцев против 13, но разница оказалась недостоверна, $p = 0,129$.

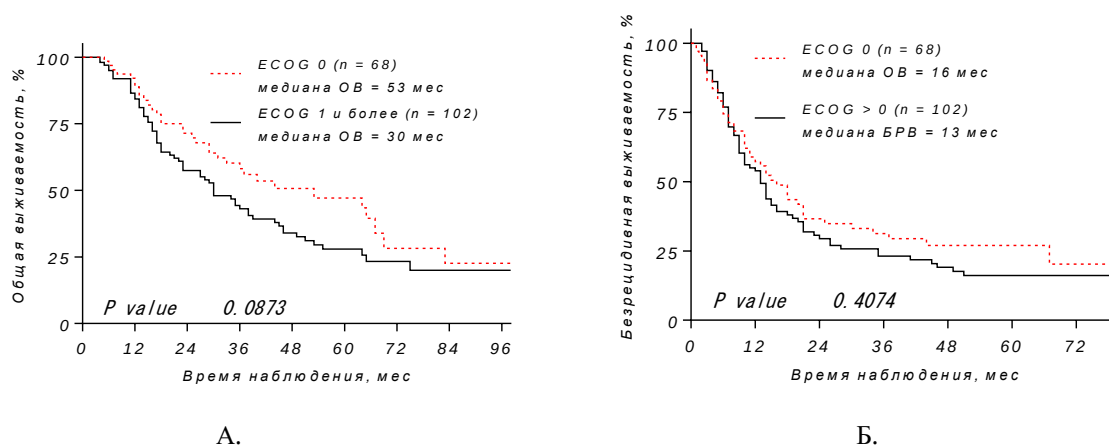


Рисунок 14 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) пациентов с внутрипечёночной холангиокарциномой в зависимости от наличия симптомов и их выраженности

При этом в группе больных ($n = 102$), у которых были выявлены симптомы заболевания, наличие механической желтухи ($n = 13$) достоверно не отразилось на ОВ, $p = 0,767$, но отметим

двукратное снижение медианы БРВ до 7 месяцев в группе больных с желтухой против группы пациентов, у которых были иные симптомы, разница в виде статистически незначимой ассоциации (медиана БРВ = 14 месяцев), $p = 0,136$ (Рисунок 15).

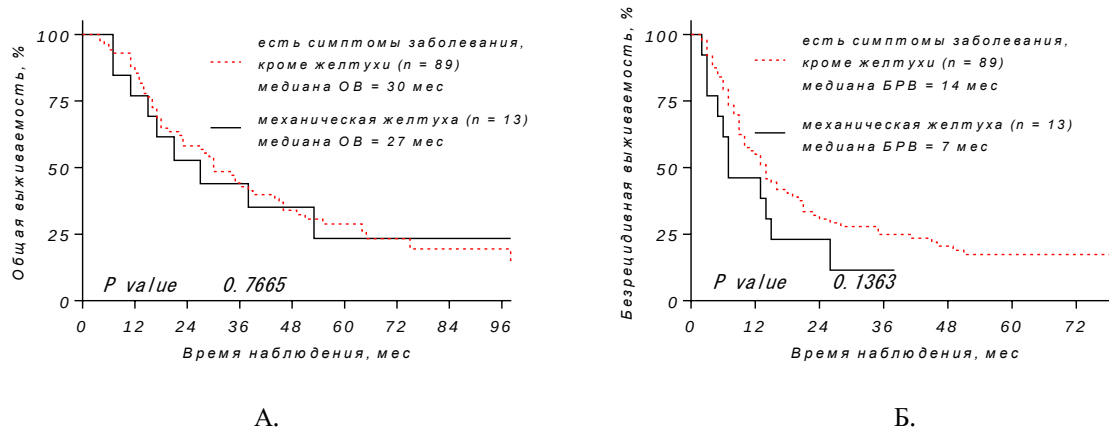


Рисунок 15 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) пациентов с внутриспечёночной холангиокарциномой в зависимости от клинико-лабораторных признаков механической желтухи в группе больных с наличием симптомов

Не выявлено влияния индекса коморбидности на ОВ, пятилетняя ОВ при индексе Чарлсона 3 составила 36,0%, медиана ОВ - 39 месяцев, что не отличалось от соответствующих показателей при более высоком индексе. В последнем случае пятилетняя ОВ составила 32,3%, медиана ОВ = 30 месяцев, $p = 0,602$. Отметим, что при более высоком индексе коморбидности было некоторое улучшение БРВ, медиана БРВ составила 18 месяцев против 11, $p = 0,042$ (Рисунок 16).

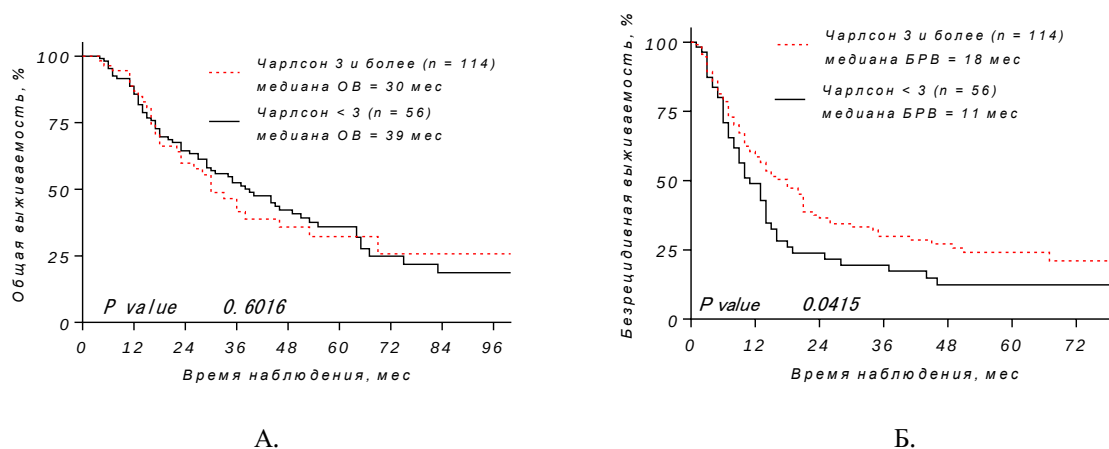


Рисунок 16 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) пациентов с внутриспечёночной холангиокарциномой в зависимости от индекса коморбидности

Такой параметр, как ИМТ, не отразился на отдалённых результатах (Рисунок 17). Несмотря на то, что медианы ОВ и БРВ были выше в группе пациентов с ИМТ 30 и более, разница незначима ($p = 0,319$ и $p = 0,431$, соответственно).

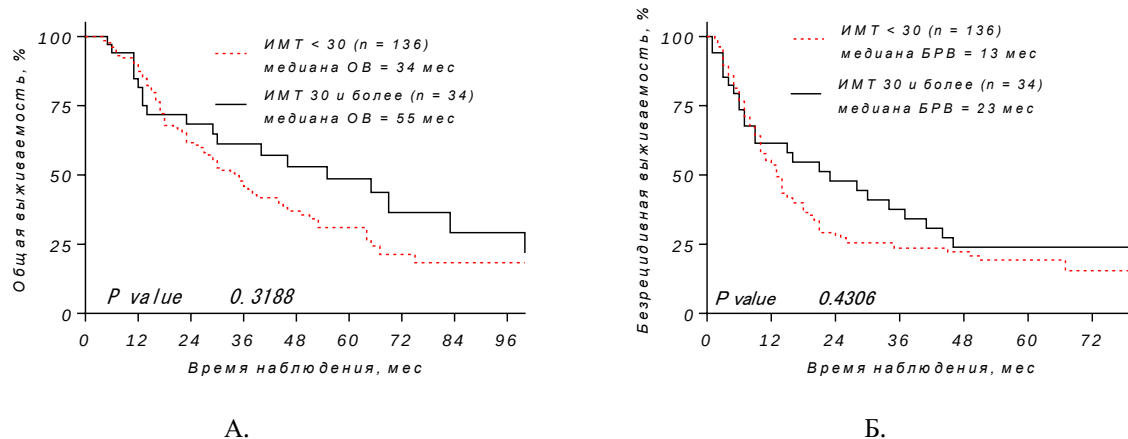


Рисунок 17 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) пациентов с внутриспечёночной холангиокарциномой в зависимости от индекса массы тела

Функциональный статус пациентов после операции, оцененный на момент выписки или принятия решения о необходимости адъювантной терапии, значимо не повлиял ни на ОВ, ни на БРВ (Рисунок 18). Следует указать, что медиана ОВ оказалась существенно выше в группе пациентов с ECOG 0-1 и составила 38 месяцев против 13 при ECOG 2 и более, однако разница оказалась статистически незначимой, а пятилетняя ОВ – практически одинаковой в сравниваемых группах (35,1% и 29,8%, соответственно). Медиана БРВ составила 14 месяцев при ECOG менее двух и 13 месяцев при ECOG 2 и более ($p = 0,240$).

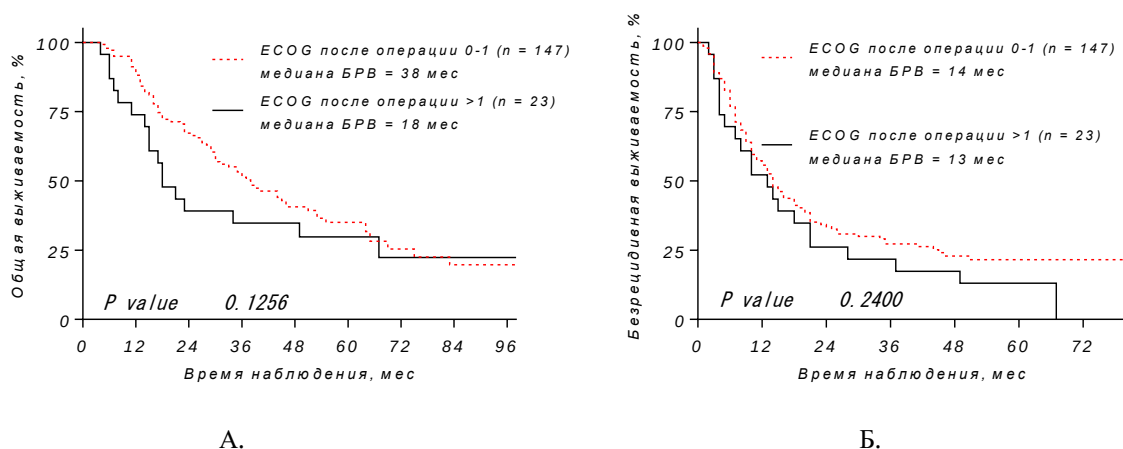


Рисунок 18 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) пациентов с ВПХК в зависимости от послеоперационного функционального статуса

При вовлечении первого сегмента печени не отмечено достоверного ухудшения отдалённых результатов (Рисунок 19). Медиана ОВ составила 30 месяцев в группе с вовлечением первого сегмента ($n = 16$) против 36, $p = 0,302$. Медиана БРВ составила 13 месяцев в группе с инвазией SI, трехлетняя БРВ достигла 20%, что не отличалось от подобных показателей при отсутствии поражения SI, $p = 0,588$

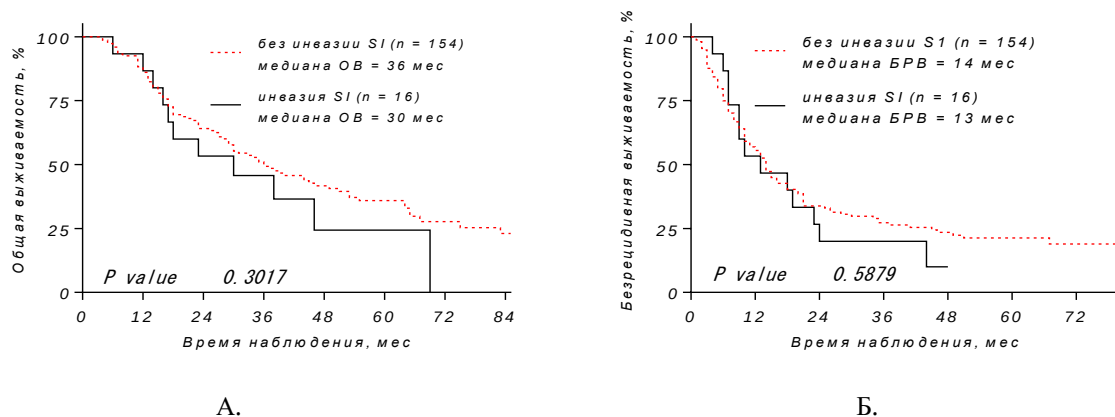


Рисунок 19 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) пациентов с внутрисегментарной холангиокарциномой в зависимости от наличия вовлечения первого сегмента печени

В группе пациентов с изолированным вовлечением одной из долей печени ($n = 87$) при поражении только правой доли пятилетняя ОВ составила 35,8%, что достоверно не отличалось от пятилетней ОВ при изолированном вовлечении левой доли (45,8%, $p = 0,307$) (Рисунок 20). БРВ также между группами не отличалась, медиана БРВ достигла 14 месяцев при правосторонней локализации и 20 месяцев при левосторонней, трехлетняя БРВ составила 29,8% в первой группе пациентов и 33,4% - во второй, $p = 0,693$.

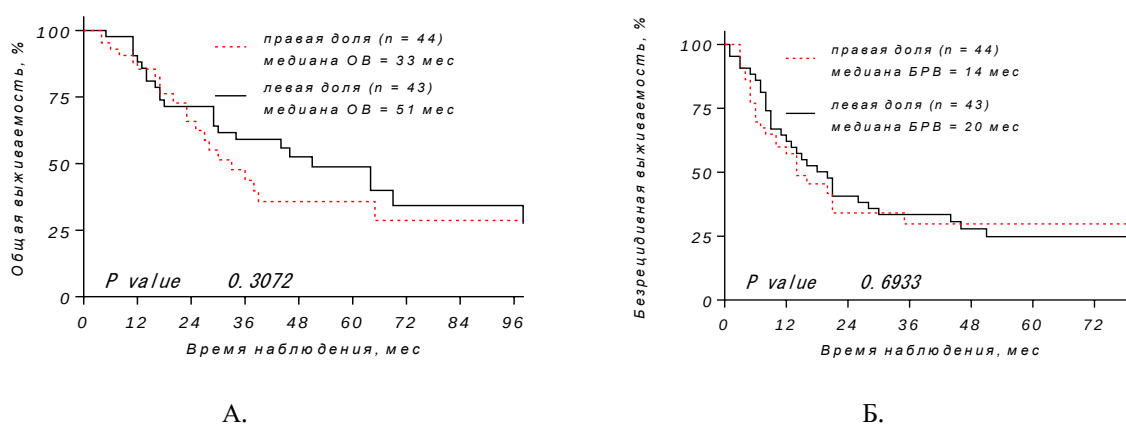
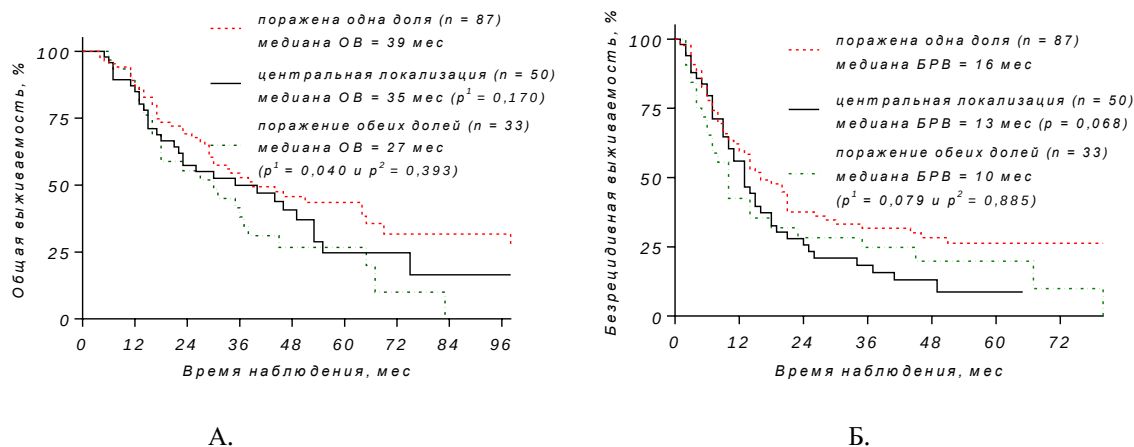


Рисунок 20 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) пациентов с внутрисегментарной холангиокарциномой в зависимости от пораженной доли в группе больных с унилобарным поражением

Не стало неожиданностью, что поражение обеих долей печени за счет нескольких узлов негативно отразилось на отдалённых результатах. Отмечено достоверное ухудшение ОВ в группе пациентов с множественным билобарным поражением печени по сравнению с унилобарным (множественным или солитарным) поражением (Рисунок 21), медиана ОВ составила 27 месяцев против 39 ($p = 0,040$), но стоит учесть, что в группе пациентов с поражением обеих долей печени за счет нескольких узлов по определению были пациенты только с множественными узлами ВПХК. Множественное поражение печени (уни- или билобарное), будет рассмотрено ниже и окажется независимым фактором негативного прогноза. Также отмечена тенденция в ухудшении БРВ при множественном билобарном поражении печени ($p = 0,079$) при сравнении с унилобарным поражением. Центральное расположение узла на ОВ достоверного влияния не оказало (медиана ОВ = 35 месяцев против 39 в группе с поражением одной доли печени, $p = 0,170$), но отмечена тенденция в ухудшении БРВ при расположении узла в центральных отделах печени (медиана БРВ = 13 месяцев против 16, $p = 0,068$). Не отмечено достоверного различия между группами с центральным расположением узла по сравнению с множественным билобарным поражением печени ни в ОВ ($p = 0,393$), ни в БРВ ($p = 0,885$).



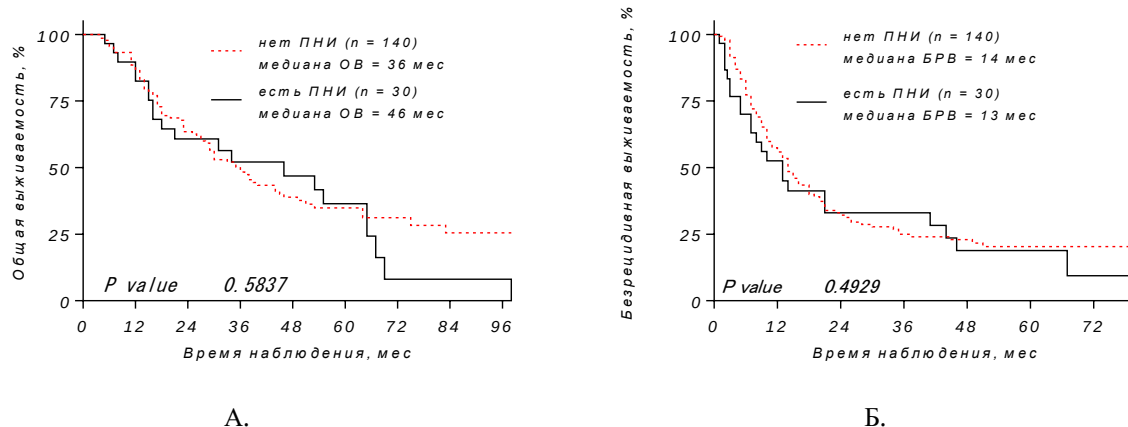
P^1 – критерий достоверности между унилобарным поражением и центральным поражением за счет одного узла.

P^2 – критерий достоверности между уни- и билобарным поражением.

P^3 – критерий достоверности между центральным и билобарным поражением

Рисунок 21 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от унилобарного ($n = 87$), множественного билобарного ($n = 33$) и центрального поражения печени ($n = 50$)

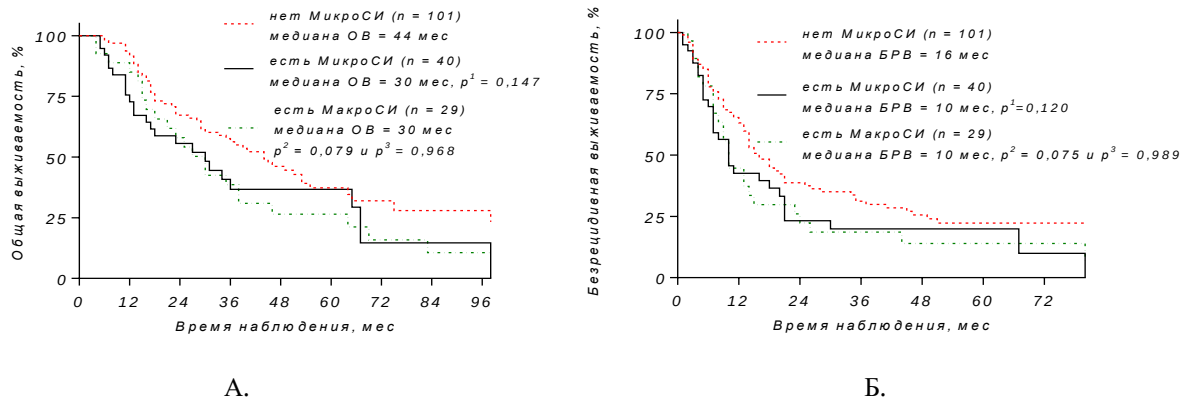
Наличие периневральной инвазии при ВПХК значимо не ухудшило ни ОВ (медиана ОВ = 30 месяцев против 36, $p = 0,584$), ни БРВ (медиана БРВ = 13 месяцев против 14, $p = 0,493$) (Рисунок 22).



ПНИ – периневральная инвазия

Рисунок 22 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от наличия периневральной инвазии

Не отмечено значимого ухудшения ОВ при наличии микрососудистой инвазии, пятилетняя ОВ составила 36,7% против 37,3% в группе больных без макро- и микрососудистой инвазии, медиана ОВ достигла 30 месяцев против 44, $p = 0,147$ (Рисунок 23). Отмечена тенденция в ухудшении ОВ при наличии макрососудистой инвазии (при сравнении с группой без микро- и макрососудистой инвазии) пятилетняя ОВ составила 26,5% против 37,3%, $p = 0,079$. Достоверного отличия ОВ в группах с микро- и макрососудистой инвазией не выявлено, $p = 0,968$. Аналогичные результаты получены при определении БРВ в зависимости от этого признака: отмечена тенденция в ухудшении результатов при наличии макрососудистой инвазии по сравнению с группой без сосудистой инвазии, медиана БРВ достигла 10 месяцев против 16, соответственно, $p = 0,075$. Но не выявлено значимой разницы в БРВ при сравнении группы пациентов без сосудистой инвазии с группой с микрососудистой инвазией ($p = 0,120$). Также не было разницы БРВ в зависимости от наличия микро- или макрососудистой инвазии ($p = 0,989$).



р₁ – критерий достоверности между первой и второй группами
 р₂ – критерий достоверности первой и третьей группами
 р₃ – критерий достоверности между второй и третьей группами
 МикроСИ – микрососудистая и МакроСИ – макрососудистая инвазия

Рисунок 23 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от отсутствия микро- и макрососудистой инвазии (группа 1, n = 101), наличия только микрососудистой (группа 2, n = 40) и наличия макрососудистой инвазии (группа 3, n = 29)

В общей группе больных (n = 170) независимо от наличия лимфогенных метастазов отметим снижение медианы ОВ у пациентов с наличием лимфоваскулярной инвазии с 37 месяцев до 23. Также выявлено, что в этой группе нет шестилетней ОВ. Тем не менее, пятилетняя ОВ была сопоставима в обеих группах (34,2% в группе без лимфоваскулярной инвазии против 37,1% в группе с инвазией), а разница в ОВ была статистически незначима, p = 0,106. Также отметим некоторое ухудшение БРВ в группе пациентов с ЛВИ, медиана БРВ снизилась с 14 месяцев до 10, но разница также оказалась незначима, p = 0,159 (Рисунок 24).

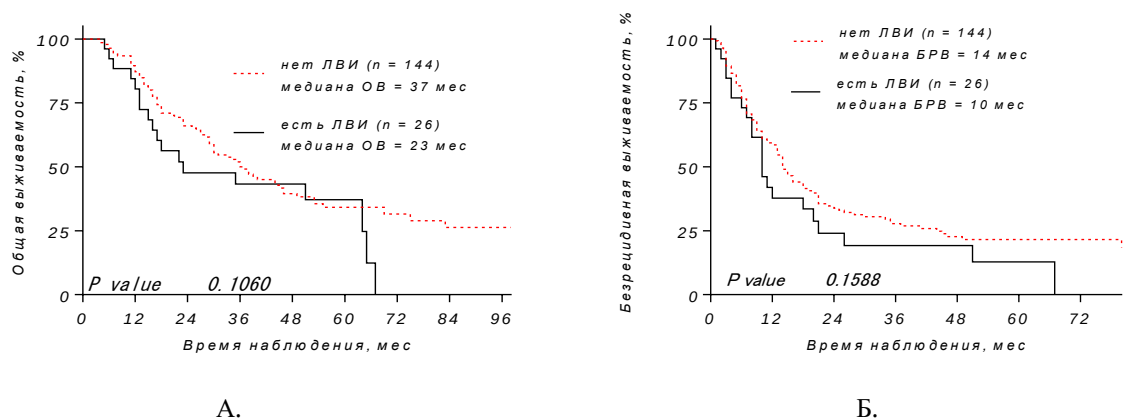
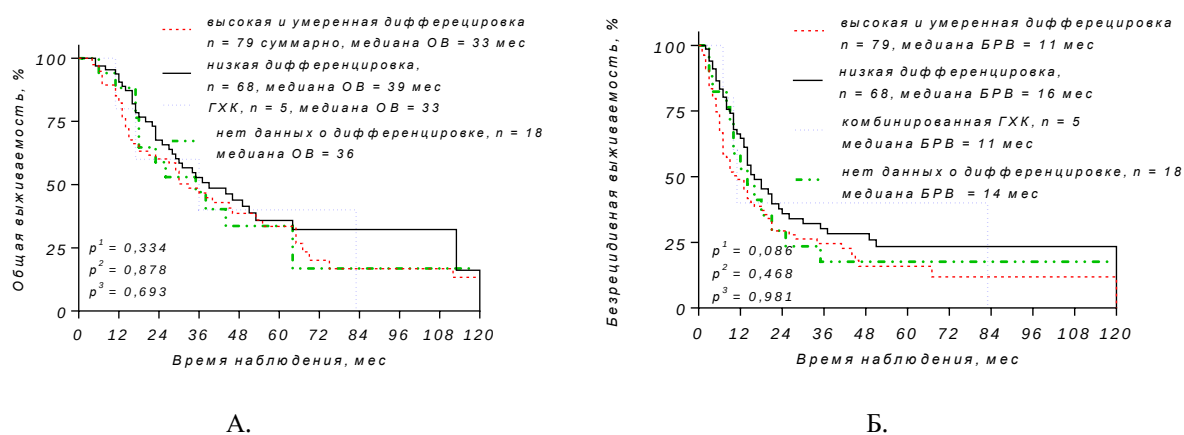


Рисунок 24 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) пациентов с внутритрещёночной холангиокарциномой в зависимости от наличия лимфоваскулярной инвазии

Низкая степень дифференцировки при ВПХК ($n = 68$) значительно не ухудшила ОВ, медиана ОВ достигла 39 месяцев против 33 в объединенной группе больных с высокой ($n = 9$) и умеренной ($n = 70$) степенью дифференцировки, $p = 0,334$. Медиана ОВ в группе пациентов с высокой степенью дифференцировки составила 22,5 месяца (Рисунок 25А). При оценке БРВ (Рисунок 25Б) отмечена даже некоторая тенденция в ее улучшении при низкой степени дифференцировки, медиана БРВ – 16 месяцев против 11, $p = 0,086$. В группе гепатохолангиокарцином ($n = 5$) медиана ОВ составила 33 месяца, медиана БРВ – 11 месяцев, что достоверно не отличалось от ОВ и БРВ в двух предыдущих группах. Стоит отметить, что у части пациентов ($n = 17$) выяснить дифференцировку не удалось, в эту же группу отнесен пациент с лимфоэпителиоидной формой холангиокарциномы без указания степени дифференцировки ($n = 1$), медиана ОВ в этой группе составила 36 месяцев, медиана БРВ – 14 месяцев.

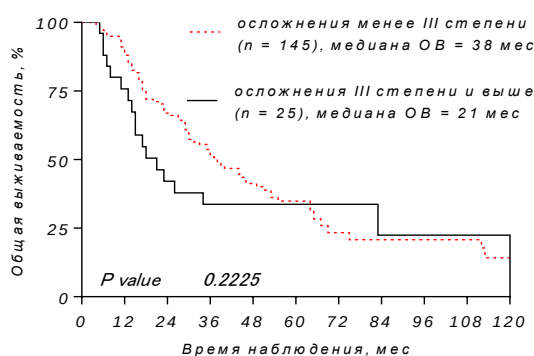


p^1 – Критерий достоверности при сравнении первой и второй групп
 p^2 – при сравнении первой и третьей групп
 p^3 – при сравнении второй и третьей групп

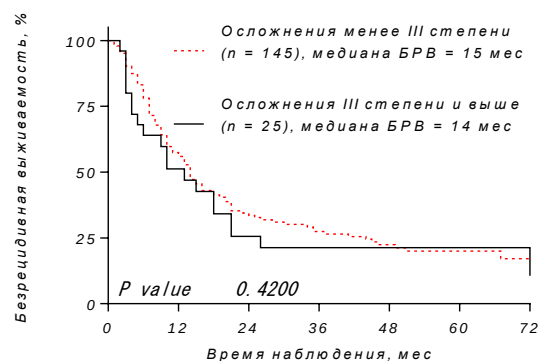
Сравнение результатов четвертой группы, в которой изучаемый статус неизвестен, не проводилось

Рисунок 25 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от дифференцировки опухоли при внутриспечёночной холангиокарциноме

Наличие осложнений третьей степени и выше после резекции (Рисунок 26) достоверно не ухудшили отдалённые результаты ($p = 0,266$ для ОВ и $p = 0,420$ для БРВ).



А.

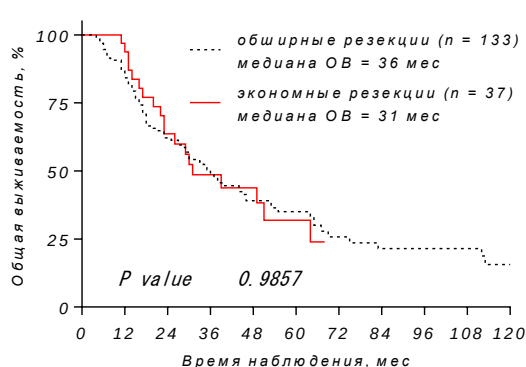


Б.

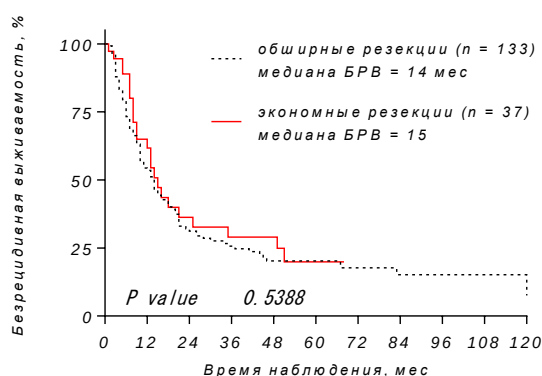
Рисунок 26 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от наличия послеоперационных осложнений III степени и более

Необходимость гемотрансфузии (n = 52) значимо на отдаленные результаты не повлияла. При отсутствии переливания эритроцитосодержащих компонентов крови медиана ОВ была несколько выше – 37 месяцев против 23, но разница незначима, $p = 0,232$. Медиана БРВ достигла 17 месяцев при отсутствии гемотрансфузии против 13 при ее наличии, $p = 0,328$.

В группе обширных резекций отдалённые результаты достоверно не отличались от таковых при экономных операциях, медиана ОВ составила 36 месяцев против 31, $p = 0,986$. На БРВ объем вмешательства (обширная резекция или экономная) также не оказал какого-либо влияния, медиана БРВ составила 14 месяцев в группе обширных резекций и 15 – в группе экономных, $p = 0,539$ (Рисунок 27).



А.



Б.

Рисунок 27 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при внутривенной холангиокарциноме в зависимости от объема резекции печени – обширная (n = 133) или экономная (n = 37)

Отмечено преимущество в случае выполнения R0 резекции в отношении БРВ (Рисунок 28, медиана БРВ составила 13 месяцев против 9,5 месяцев, $p = 0,010$). На ОВ фактор не отразился, $p = 0,715$.

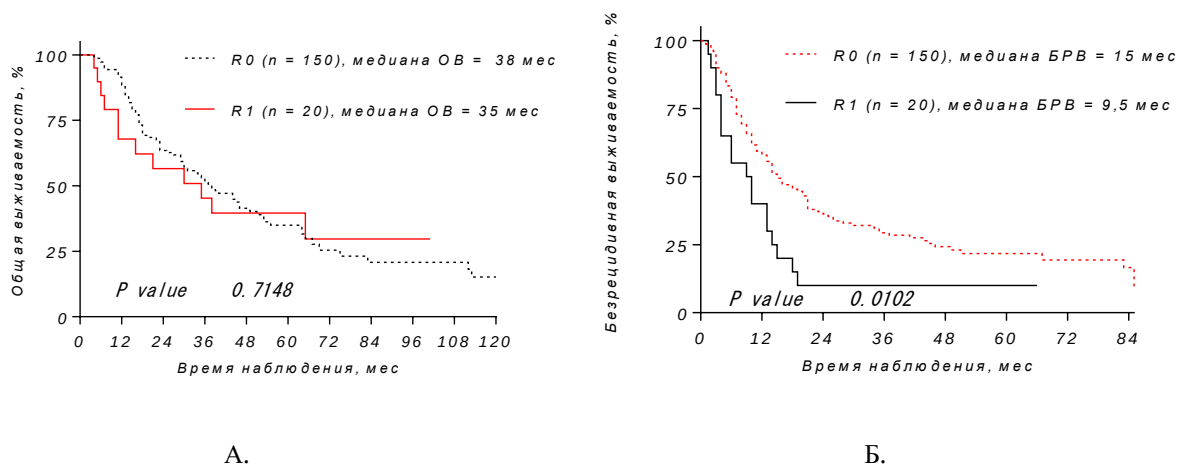


Рисунок 28 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при внутрипечёночной холангиокарциноме в зависимости от микроскопического статуса края резекции: R0 (n = 150) или R1 (n = 20)

В группе сосудистых резекций (n = 9) отдалённые результаты оказались несколько хуже (Рисунок 29), медиана ОВ составила 18 месяцев против 38, отмечена статистически незначимая ассоциация ($p = 0,151$), при многофакторном анализе этот параметр оказался не значимым.

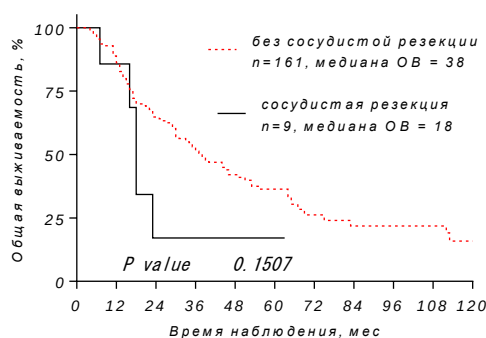


Рисунок 29 – Общая выживаемость в зависимости от наличия сосудистой резекции при внутрипечёночной холангиокарциноме (n = 9)

При резекции ВЖП (n = 10) при однофакторном анализе отмечено ухудшение (статистически незначимое) БРВ в этой группе (медиана БРВ составила 10 месяцев против 14 месяцев, $p = 0,109$), но при многофакторном анализе не отмечено влияния факта резекции ВЖП на отдалённые результаты. На ОВ фактор влияния не оказал (Рисунок 30).

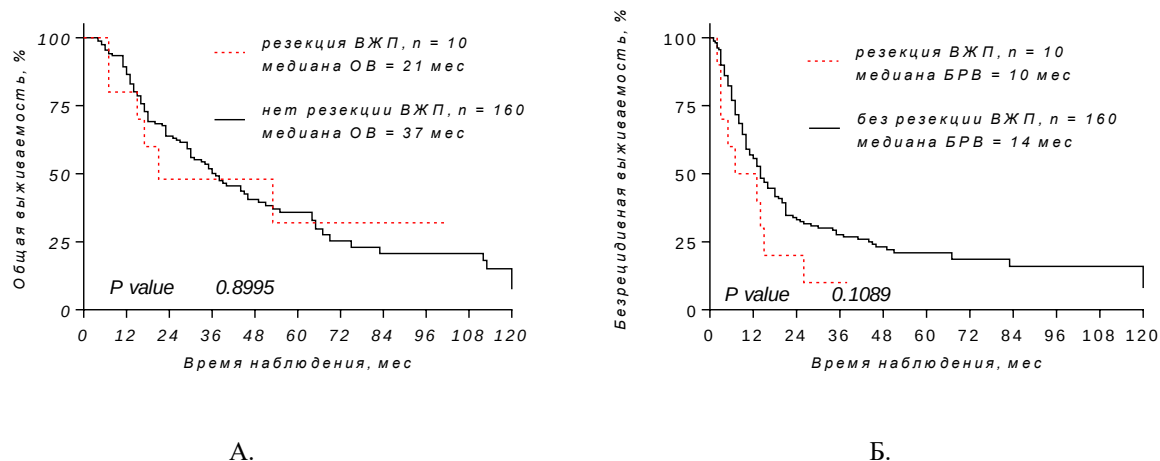


Рисунок 30 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при резекции внепечёночных желчных протоков (ВЖП, $n = 10$)

Отметим, что число пациентов и в группе сосудистых резекций, и в группе резекций ВЖП было невелико, это не могло не отразиться на достоверности полученных результатов. Ввиду такого обстоятельства пациенты с вмешательством на протоках или сосудах, а также с резекцией иных окружающих структур были объединены в группу комбинированных резекций ($n = 37$). Было отмечена тенденция в снижении ОВ (18 месяцев при комбинированной резекции против 45 месяцев, $p = 0,0642$). Также выявлено достоверное ухудшение БРВ (медиана 7 месяцев против 18 месяцев, $p = 0,0029$) при подобных вмешательствах по сравнению с операциями, где резекция соседних органов не требовалась (Рисунок 31). Необходимость резекции соседних структур подтвердила свое негативное влияние на БРВ при многофакторном анализе (HR 1,71; 95%CI 1,10-2,64, $p = 0,017$, Таблица 10).

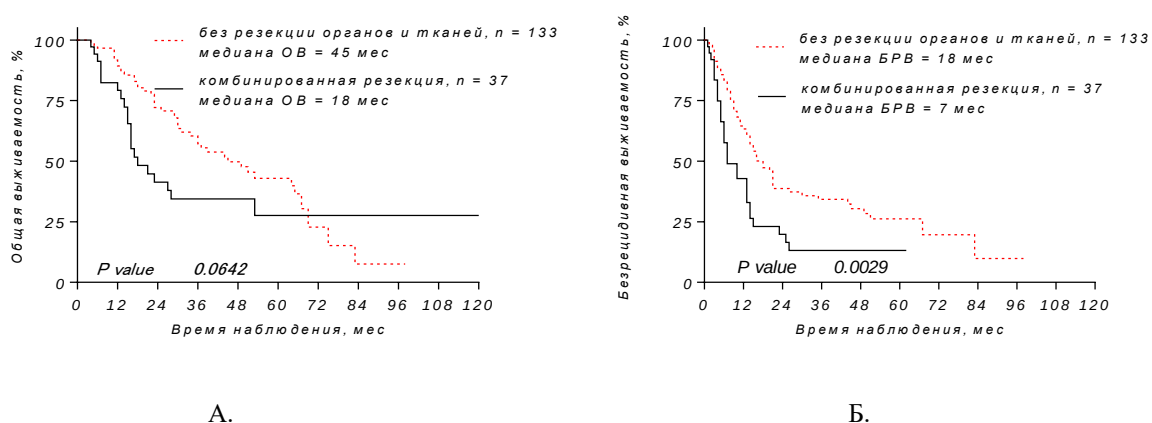
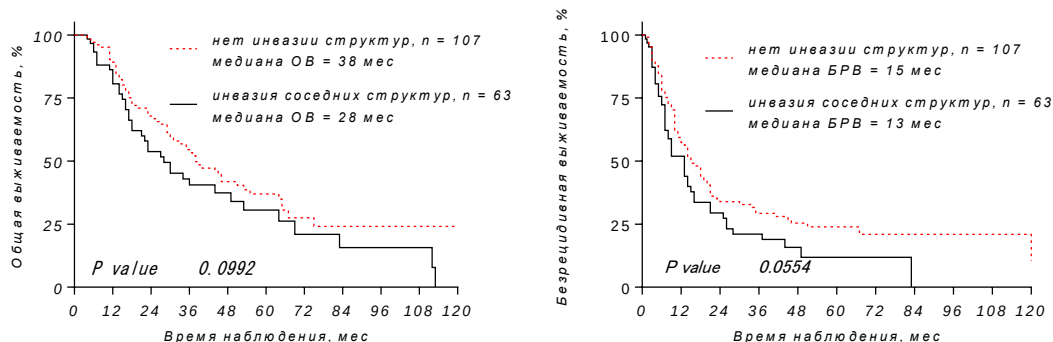


Рисунок 31 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при внутрипечёночной холангиокарциноме при комбинированной резекции ($n = 37$)

Инвазия окружающих структур, подтвержденная при морфологическом исследовании удаленного препарата, также негативно отразилась на ОВ, отмечена тенденция (медиана 28 месяцев против 38, $p = 0,0992$, Рисунок 32А). Более того, как будет показано при многофакторном анализе, инвазия смежных органов – независимый отрицательный фактор прогноза, повлиявший на общую выживаемость при многофакторном анализе. Патоморфологический статус Т4 также ухудшил БРВ (отмечен тренд, медиана 13 месяцев против 15, $p = 0,055$, Рисунок 32Б), но в последующем, при многофакторном анализе этот признак свое значение утратил.



А.

Б.

Рисунок 32 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от наличия инвазии окружающих тканей и структур при внутривенной холангиокарциноме

При однофакторном анализе поражение регионарных ЛУ отразилось на отдалённых результатах, медиана ОВ достигла 45 месяцев в группе без регионарных метастазов против 30, $p = 0,0083$. Как будет показано при многофакторном анализе, pN1 статус – независимый отрицательный прогностический фактор, который повлиял как на БРВ (HR 2,37; 95% CI 1,63-3,44, $p = 0,0001$), так и на ОВ (HR 1,96; 95%CI 1,27-3,04, $p = 0,002$). Стоит отметить, что поражение ЛУ вне зон регионарного метастазирования (pM1 за счет лимфогенного метастазирования) также значимо повлиял на ОВ ($p = 0,039$) при однофакторном анализе в сравнении с группой pN1, но в этой группе есть пятилетняя ОВ – 12,2%. Кроме того, этот фактор утратил свое прогностическое значение при многофакторном анализе.

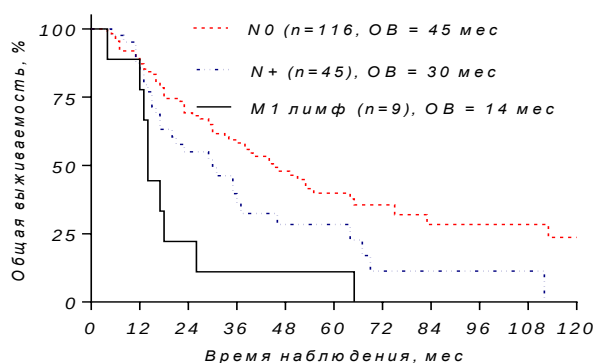
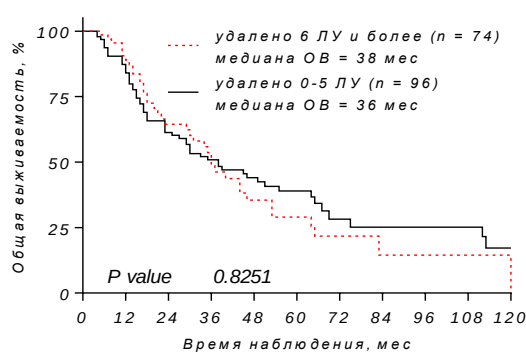
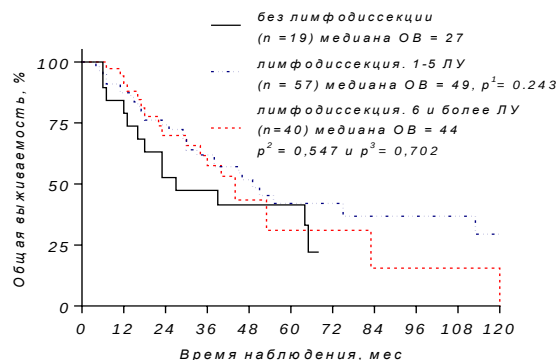


Рисунок 33 – Общая выживаемость в зависимости от лимфогенного метастазирования

Не выявлено влияние объема лимфодиссекции (<6 ЛУ в препарате или ≥ 6 ЛУ), (Рисунок 34А) в общей группе больных (медиана ОВ = 36 против 38 месяцев, $p = 0,825$; медиана БРВ = 13 месяцев против 14, $p = 0,45$). В группе пациентов без поражения ЛУ (Рисунок 34Б) также не выявлено влияния на отдалённые результаты ни наличия лимфодиссекции, ни ее объема. Медиана ОВ достигла 27 месяцев в группе без удаления ЛУ против 49 при удалении 1-5 ЛУ и против 44 при удалении ≥ 6 ЛУ, $p = 0,243$ при сравнении первых двух групп, $p = 0,457$ при сравнении первой и третьей, $p = 0,702$ при сравнении второй и третьей группы.



А



Б

А. Общая выживаемость в зависимости от объема лимфодиссекции в общей группе пациентов (n = 170)

Б. Общая выживаемость в группе больных без поражения лимфатических узлов (n = 116)

На Рисунке 34Б критерий достоверности «р»

p^1 указан при сравнении первой и второй групп

p^2 - при сравнении первой и третьей групп

p^3 - для сравнения второй и третьей групп.

Рисунок 34 – Общая выживаемость в зависимости от объема лимфодиссекции в общей группе пациентов (А) и в группе больных без поражения лимфатических узлов (Б)

Отсутствие лимфаденэктомии ($n = 19$) у больных без поражения ЛУ по сравнению с группой ($n = 97$), в которой был удален хотя бы один ЛУ, оказало статистически незначимое негативное влияние на ОВ (медиана ОВ составила 27 месяцев против 46, $p = 0,267$). БРВ также была несколько выше в случае выполнения лимфаденэктомии, но разница с группой без удаления ЛУ недостоверна, медиана БРВ = 21 месяц против 14, $p = 0,549$ (Рисунок 35).

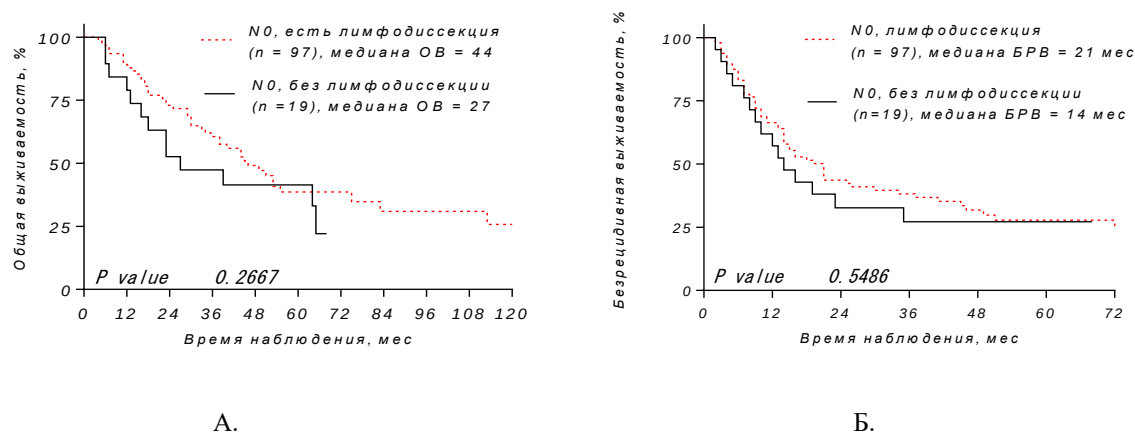


Рисунок 35 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при внутривенной холангиокарциноме в зависимости от наличия лимфодиссекции в группе пациентов без поражения лимфатических узлов ($n = 116$)

У пациентов с пораженными ЛУ медиана ОВ ($n = 54$) в группе с более обширной лимфодиссекцией (≥ 6 ЛУ) достигла 31 месяца, что оказалось выше, чем в группе без адекватного вмешательства на лимфатическом аппарате, но почти двукратный выигрыш оказался статистически незначимым, $p = 0,449$, кривые выживаемости после четырех лет оказались идентичными (Рисунок 36А). Разницы в БРВ также не было выявлено, $p = 0,898$.

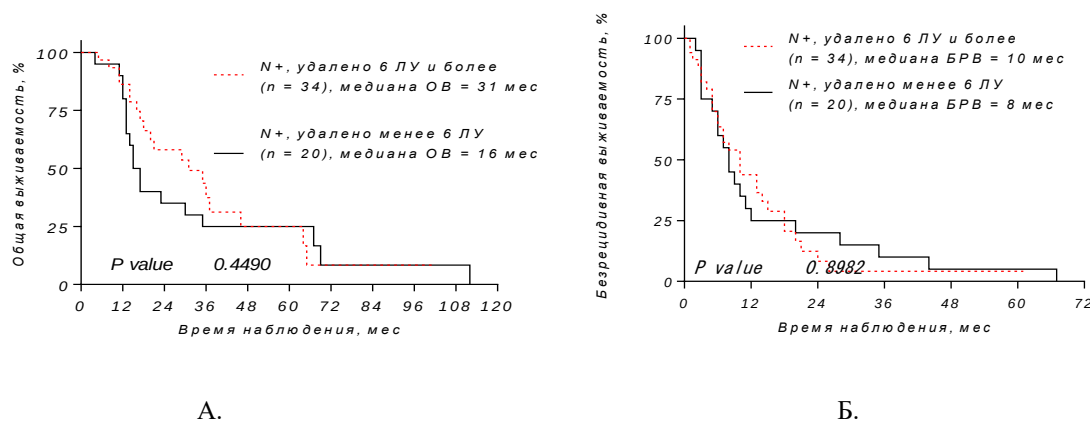
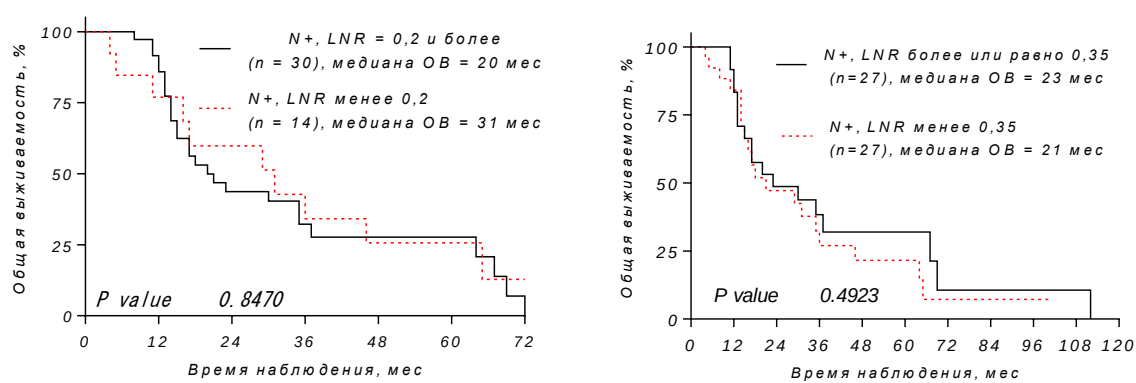


Рисунок 36 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в группе с поражением лимфатических узлов ($n = 54$) в зависимости от объема лимфодиссекции.

У больных с лимфогенными метастазами соотношение пораженных ЛУ к удаленным (LNR) 0,2 и более также достоверно не отразилось на отдалённых результатах, несмотря на то, что медиана ОБ (Рисунок 37А) при более высоком значении LNR была в полтора раза ниже и составила 20 месяцев против 31 месяца в группе с более низким значением этого показателя, $p = 0,847$. Медиана БРВ при LNR 0,2 и более ($n=40$) составила 8 месяцев против 10 месяцев, $p = 0,824$. Замена пограничного значения LNR с 0,2 (наиболее часто используемого в литературе значения) на 0,35 (медиана LNR в нашем исследовании) на результат не повлияла, $p = 0,492$ при сравнении ОБ (Рисунок 37Б) и $p = 0,431$ для БРВ.



А.

Б.

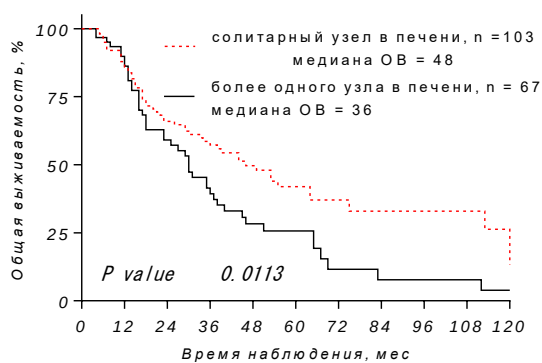
А. В качестве пограничного использовано соотношение 0,2

Б. В качестве пограничного значения использовано соотношение 0,35

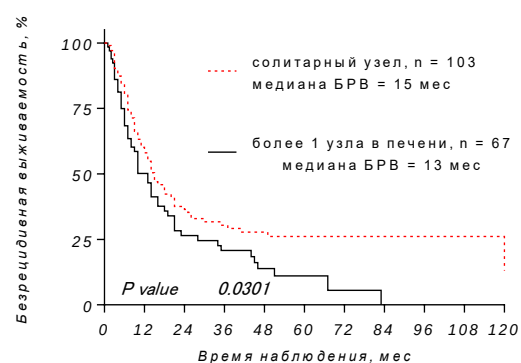
Рисунок 37 – Общая выживаемость в группе больных с поражением лимфатических узлов ($n = 54$) в зависимости от соотношения пораженных лимфатических узлов к удаленным

Поражение печени в виде нескольких узлов по сравнению с солитарным поражением (Рисунок 38) оказалось негативным фактором прогноза, достоверно ухудшив как общую выживаемость (Рисунок 38А, медиана ОБ 36 месяцев против 48, $p = 0,0113$), так и безрецидивную (Рисунок 38Б, медиана БРВ = 13 месяцев против 15, $p = 0,03$).

Кроме того, как будет показано далее, поражение печени за счет нескольких узлов сохранило негативное прогностическое значение при многофакторном анализе, ухудшив ОБ (ОР 1,51; 95%ДИ 1,00-2,28, $p = 0,05$).



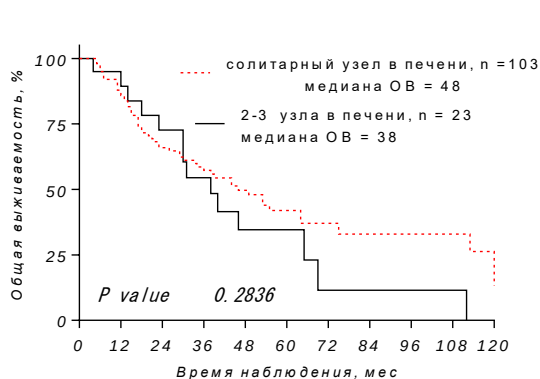
А.



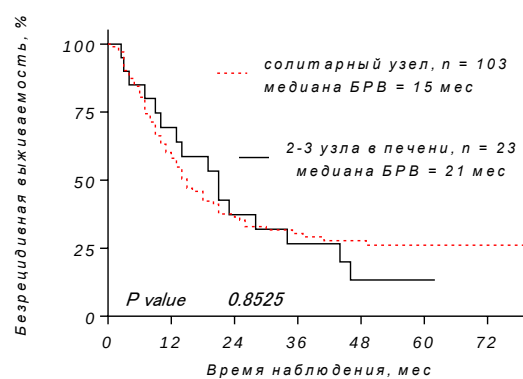
Б.

Рисунок 38 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от числа узлов в печени – солитарное поражение (n = 103) или наличие нескольких узлов (n = 67)

Стоит отметить, что, несмотря на значимое ухудшение прогноза, в группе больных с поражением печени в виде нескольких узлов есть пятилетняя ОВ (25,7%) и пятилетняя БРВ (13,3%). Кроме того, при дополнительном однофакторном анализе (Рисунок 39) было выявлено, что наличие поражения печени в виде 2-3 узлов достоверно не отразилось ни на общей, ни на безрецидивной выживаемости. На графиках видно, что кривые выживаемости на протяжении первых лет наблюдения практически идентичны.



А.



Б.

Рисунок 39 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от числа узлов в печени – солитарное поражение (n = 103) или наличие двух-трех узлов (n = 23)

При изучении влияния размера наибольшего узла в печени на прогноз (Рисунок 40) отмечено, что при меньшем узле (до 8 см) медиана ОВ достигла 44 месяцев против 28 месяцев

(при диаметре узла 8 см и более), отмечена тенденция в ухудшении ОВ при большем размере узла, $p = 0,071$. Тенденция сохранилась при многофакторном анализе в отношении общей выживаемости (ОР 1,45; 95%ДИ 0,97-2,17, $p = 0,073$).

На безрецидивную выживаемость этот параметр влияния не оказал ($p = 0,663$).

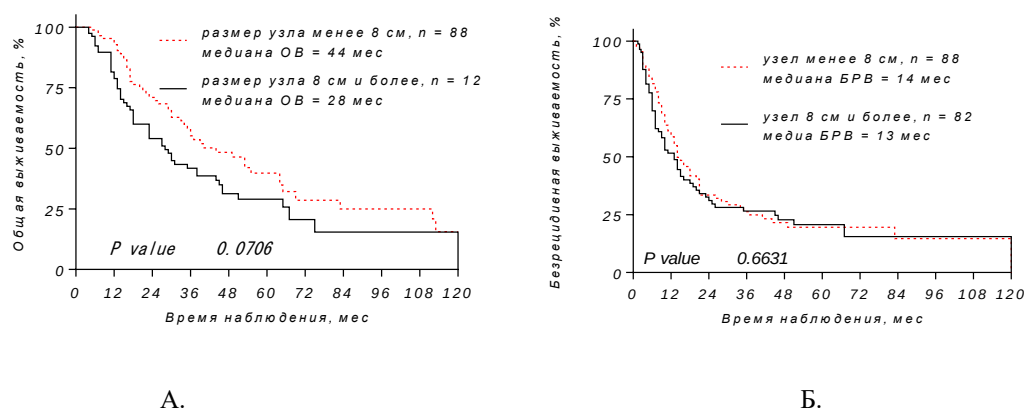


Рисунок 40 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от размера (наибольшего) узла в печени

Как показано на рисунке 41, отмечена тенденция в улучшении ОВ при дооперационном значении НЛИ менее 2,45 (медиана ОВ = 45 месяцев против 28, $p = 0,079$), но не выявлено разницы в БРВ ($p = 0,319$). Кроме того, при многофакторном анализе более высокое значение НЛИ свое влияние на ОВ потеряло. Значение НЛИ 2,45 взято в качестве порогового ввиду того, что это – медиана НЛИ в нашем исследовании.

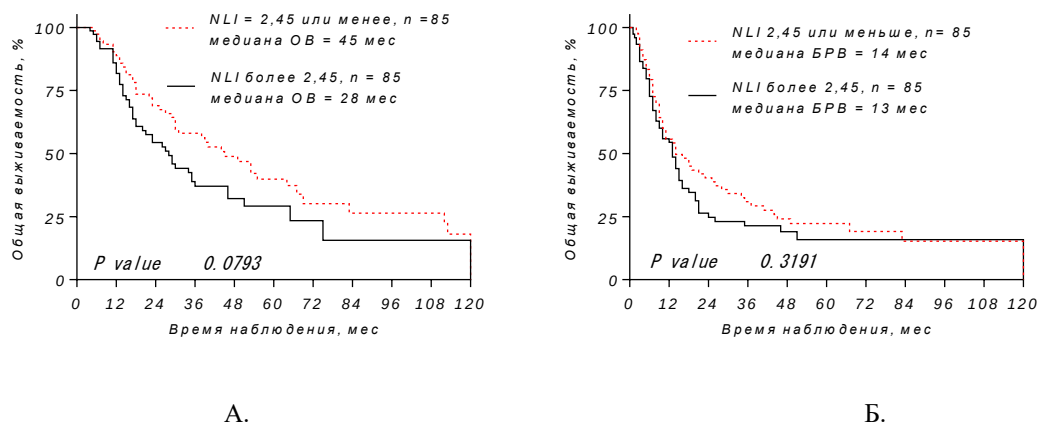


Рисунок 41 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от дооперационного нейтрофильно-лимфоцитарного индекса ($NLI \geq 2,45$)

Не лишним стоит сказать, что в группе пациентов ($n = 117$) с предоперационным значением НЛИ менее 3 - наиболее часто применяемым в качестве пограничного по данным литературы показателем – отдалённые результаты оказались сопоставимы с результатами в группе больных ($n = 53$) со значением НЛИ три и более (Рисунок 42). Медиана ОВ составила 36 месяцев против 34, $p = 0,8424$), медиана БРВ (медиана 15 месяцев против 13, $p = 0,4930$).

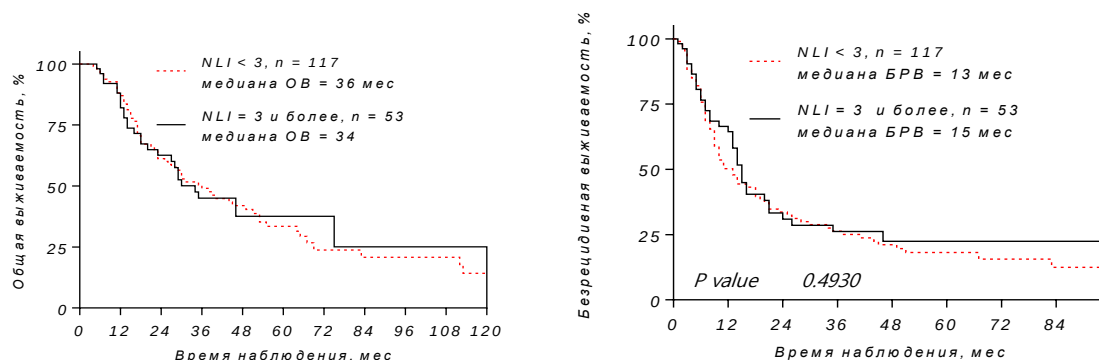
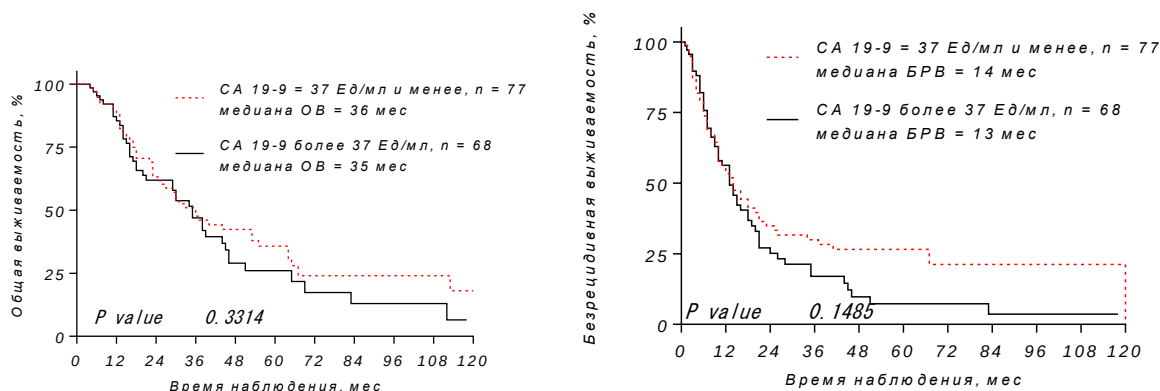


Рисунок 42 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от дооперационного нейтрофильно-лимфоцитарного индекса ($NLI \geq 3$)

Не выявлено (Рисунок 43) достоверного влияния повышенного уровня (более 37 Ед/мл, $n = 68$) опухолевого маркера СА 19-9 на отдалённые результаты: медиана ОВ составила 35 месяцев против 36, $p = 0,331$; медиана БРВ составила 13 месяцев при повышенном уровне против 14 месяцев, $p = 0,149$. При оценке графика БРВ отметим, что кривые расходятся после 1,5 лет наблюдения, но разница не достоверна.



А.

Б.

Рисунок 43 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от уровня маркера СА 19-9 (пограничное значение – 37 Ед/мл)

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 менее 100 ($p = 0,091$). Кривые БРВ существенно расходятся после года наблюдения. Отметим, что при СА 19-9, превышающим 99 Ед/мл, не было пятилетней БРВ (Рисунок 44).

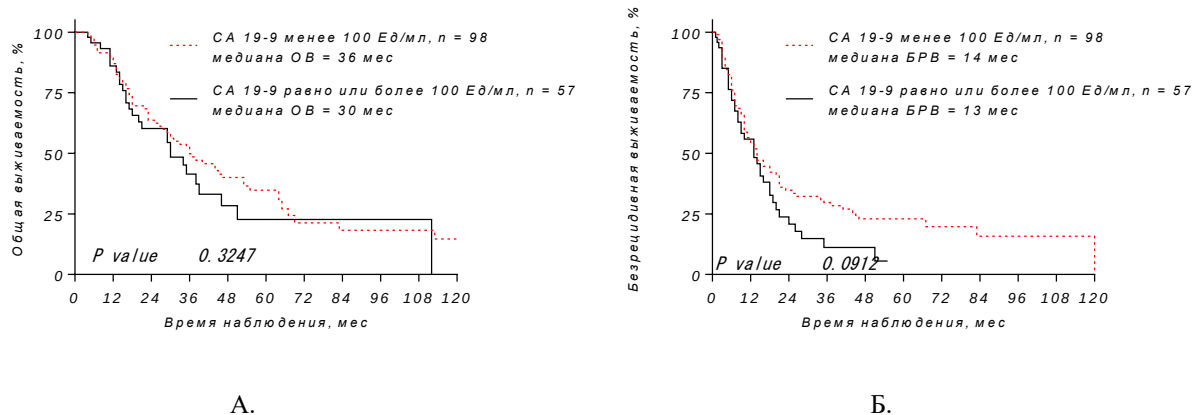


Рисунок 44 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от уровня маркера СА 19-9 (пограничное значение – 100 Ед/мл)

Осуществлен анализ отдалённых результатов в зависимости от стадии заболевания (Рисунок 45). В анализ вошли пациенты с I-IIIА стадиями ($n = 71$), IIIВ стадией ($n = 90$) и IV стадией за счет метастазов в нерегионарных лимфатических узлах ($n = 9$). Выявлено значимое ухудшение ОВ ($p < 0,0001$ в обоих случаях) как при IIIВ стадии (медиана ОВ = 30 месяцев), так и при IV стадии (медиана ОВ = 14 месяцев) против отдалённых результатов при I-IIIА стадии (медиана ОВ = 55 месяцев). Также отмечено ухудшение результатов при наличии отдалённых лимфогенных метастазов (IV стадия) при сравнении с результатами пациентов с IIIВ стадией ($p = 0,0247$), но и в этой прогностически неблагоприятной группе есть пятилетняя ОВ (12,2%). Также отмечена тенденция в снижении БРВ при IIIВ стадии (медиана БРВ 12 месяцев, $p = 0,0899$) и значимое снижение БРВ при IV стадии (медиана БРВ 8 месяцев, $p = 0,0336$) по сравнению с более ранними стадиями (медиана БРВ при I-IIIА стадия = 14 месяцев)

Не выявлено значимого ухудшения БРВ в группе отдалённых лимфогенных метастазов (IV стадия, $n = 9$) по сравнению с этим показателем у пациентов с IIIВ стадией ($p = 0,137$), но отметим, что в этой группе (при наличии пораженных ЛУ вне зон регионарного метастазирования) не было двухлетней БРВ.

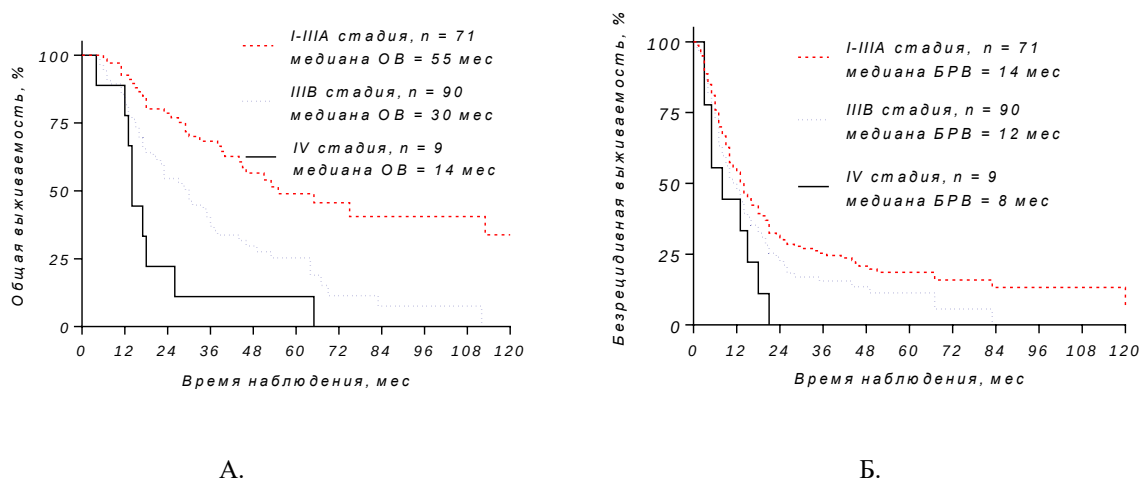


Рисунок 45 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от стадии заболевания

Более подробно об адъювантной терапии будет изложено в разделе, посвященном дополнительной терапии. Однако, забегаая вперед, отметим положительную роль адъювантной терапии ($n = 95$ из 170) как в отношении общей ($p = 0,0088$), так и безрецидивной выживаемости (разница по БРВ статистически не значима, $p = 0,1061$). При многофакторном анализе достоверное отрицательное влияние отсутствия послеоперационной терапии сохранилось на ОБ (ОР 2,12; 95%ДИ 1,41 - 3,20, $p = 0,002$), также отмечена тенденция в ухудшении БРВ (ОР 1,42; 95% ДИ 0,99 - 2,04, $p = 0,055$).

Факторы, которые повлияли на прогноз при однофакторном анализе, были изучены в многофакторном, результаты анализа отражены в Таблицах 10 и 11. Влияние такого фактора, как IIIВ стадия, не было изучено в многофакторном анализе. IIIВ стадия, которая ухудшила отдалённые результаты при однофакторном анализе, включает три возможных варианта сочетания таких двух значимых прогностических факторов, как Т4 и N1.

Мы уже упоминали, что IV стадия за счет поражения ЛУ вне зон регионарного метастазирования ухудшила ОБ при однофакторном анализе. При многофакторном анализе отдалённое лимфогенное метастазирование влияние на прогноз утратило. Влияние повышенного уровня маркера СА 19-9 (100 Ед/мл и более), которое при однофакторном анализе ухудшило прогноз заболевания (отмечена тенденция), при многофакторном анализе не подтвердилось, возможно из-за того, что отсутствуют данные по предоперационному значению этого показателя у 25 пациентов.

Таблица 10 - Результаты многофакторного анализа параметров, оказавших влияние на безрецидивную выживаемость при внутривенной холангиокарциноме

Параметр	Медиана БРВ, месяцы	3-ья 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
- 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

Таблица 11 - Результаты многофакторного анализа параметров, оказавших влияние на общую выживаемость при внутривенной холангиокарциноме

Параметр	Медиана ОВ, месяцы	5-ья 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 адъювантной ХТ	29	24,5	<0,0001	2,12 (1,41-3,20)
- с адъювантной 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 отдалённые результаты (Рисунок 46) в зависимости от числа выявленных факторов, определенных при предыдущем анализе: размер опухоли 8 см и более, поражение ЛУ, множественное поражение печени, инвазия/резекция соседних структур, нерадикальная резекция (R1). Не был включен такой признак, как отсутствие адъювантной терапии (фактор, которым можно управлять). Наличие двух и более факторов значительно ухудшило ОВ – медиана снизилась с 53 до 24 месяцев, $p = 0,0013$. При сопоставлении отдалённых результатов по подгруппам (не более одного фактора, от двух до трех факторов, четыре и более фактора, Рисунок 46А) также отмечено достоверное снижение ОВ с 53 месяцев до 29 месяцев при

сравнении первых двух подгрупп ($p = 0,0073$). В подгруппе с более чем тремя факторами негативного прогноза ОВ оказалась ниже, чем в группе с двумя – тремя факторами, отмечена тенденция (медиана ОВ составила 16 месяцев против 29, $p = 0,0893$).

Также отметим, что отсутствие неблагоприятных прогностических факторов или наличие не более одного из факторов негативного прогноза положительно сказалось и на БРВ (Рисунок 46Б) медиана БРВ достигает 18 месяцев против 14, $p = 0,0003$ при сравнении с группой, где выявлено от двух до трех включительно факторов). 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, соответственно, $p = 0,089$).

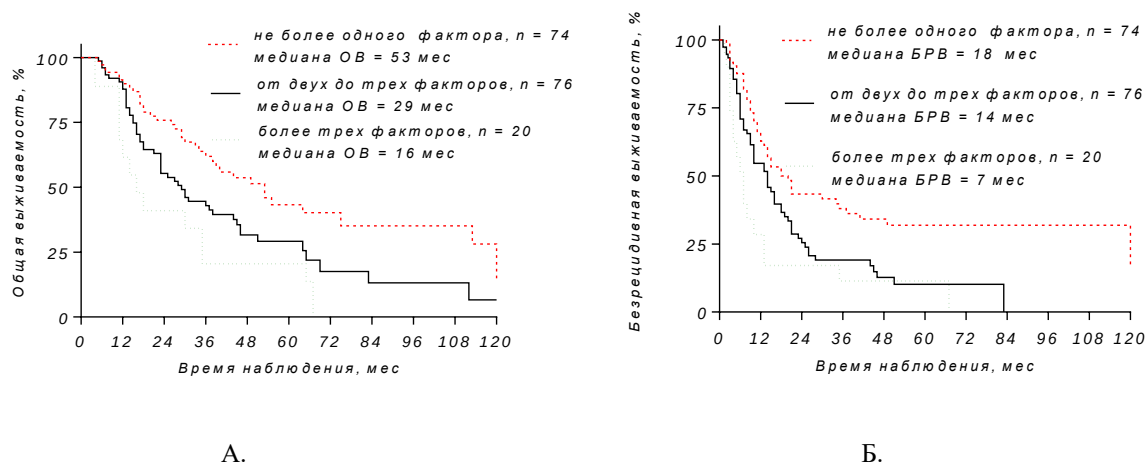


Рисунок 46 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от количества неблагоприятных факторов прогноза

3.5. Дополнительная терапия при внутривенной холангиокарциноме

Предоперационная терапия выполнена 38 пациентам (19,5%), в половине случаев ($n = 19$) – в связи с признаками нерезектабельности в качестве индукционной, остальным пациентам ($n = 19$) – в качестве неоадъювантной.

Чаще всего (74,4%, $n = 29$) применялись схемы на основе гемцитабина. Медиана курсов предоперационной терапии = 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 – у трех (10,3%). Во всех трех случаях с осложнением третьей степени отмечена нейтропения, в одном случае – в сочетании с тромбоцитопенией первой степени и диареей второй степени.

В шести случаях (15,4%) применен доксорубицин (как правило, в виде регионарной терапии, $n = 5$), медиана курсов = 2 (1-2), осложнения отмечены у одного пациента, осложнений третьей степени не выявлено. Митомицин С применен в одном случае (регионарно три курса, без осложнений). Оксалиплатин в сочетании с фторпиримидинами (системно) назначен двум больным, в том числе с добавлением цетуксимаба ($n = 1$). В последнем случае проведено семь курсов, в перерыве отмечена гепатотоксичность третьей степени. Резюмируя, можно отметить неплохую переносимость предоперационной терапии, токсичность развилась у большинства пациентов (55,2%, $n = 21$), но осложнения третьей степени выявлены только у четырех (10,5%).

По данным обследования чаще всего (68,4%, $n = 26$) в результате предоперационной терапии отмечена стабилизация, частичный ответ выявлен у 12 (31,6%). Опухоль (наибольший узел) в результате предоперационной терапии уменьшилась с 7,8 см (6-9 см) до 7 см (5 – 8 см), $p = 0,164$. Предоперационная терапия позволила снизить уровень маркера СА 19-9 с 52,3 мкмоль/л (13,37 – 375,1) до 24 мкмоль/л (10-137,75), но в рамках статистически незначимой ассоциации ($p = 0,120$).

После предоперационной терапии выполнено 29 обширных (76,3%) и 9 экономных резекций (23,7%), что не отличается от группы без предоперационной терапией ($p = 1,0$)

Резекция окружающих структур осуществлена в девяти случаях (23,7%). Резекция ВЖП выполнена в двух случаях (5,3%), сосудистые резекции – в трех (7,9%). Циркулярная резекция ВВ осуществлена одному пациенту, боковая резекция НПВ – двум.

Частота послеоперационных осложнений в группе с предоперационной терапией составила 31,6% ($n = 12$), что в несколько ниже, чем в контрольной группе, отмечена тенденция, $p = 0,069$. Осложнения третьей степени и выше развились у шести (15,8%), что не отличалось от группы сравнения (18,5%, $n = 29$ из 157, $p=0,817$). ПРПН развилась у трех больных (7,9%). В группе предоперационной терапии умер в послеоперационном периоде один пациент от ПРПН (2,6%). Таким образом, частота осложнений третьей степени и выше, ПРПН и летальность были сопоставимы между группами.

При морфологическом исследовании ЛУ были поражены у 13 (34,2%), почти у половины ($n = 18$) узлы в печени были размером 8 см и более. Более одного узла в печени выявлены у 12 (31,6%). Вышеперечисленные патоморфологические характеристики по частоте не отличались в группе с предоперационной терапией и без нее. В противоположность этому, инвазия соседних структур была в два раза выше в группе с предоперационной терапией – 60,5% против 33,1%, $p = 0,003$.

ПВ стадия и выше установлена в 32 случаях (84,2%), что также значимо выше, чем в контрольной группе, $p = 0,003$ (Таблица 12).

Полный патоморфологический ответ отмечен в одном случае (2,6%). выраженный ответ (III степени) – еще у шести (15,8%). Признаки умеренно выраженного патоморфологического ответа выявлены у 10 пациентов (26,3%). У половины больных (55,3%, n = 21) случае ответ был слабовыраженный (n = 7) или отсутствовал (n = 14).

Таблица 12 – Сравнительная характеристика между группой больных с предоперационной химиотерапией (n = 38) и без нее (n = 157)

Параметр	С предоперационной терапией, n (%)	Без предоперационной терапии, n (%)	p
65 лет и старше	16 (42,1%)	40 (25,5%)	0,047
Муж	11 (28,9%)	51 (32,5%)	0,846
ECOG > 0	28 (73,7%)	95 (60,5%)	0,140
Обширные резекции печени	29 (76,3%)	118 (75,2%)	1,0
Резекция соседних структур	9 (23,7%)	37 (23,6%)	1,0
Резекция ВЖП	2 (5,3%)	11 (7,0%)	1,0
Сосудистая резекция	3 (7,9%)	8 (5,1%)	0,451
Лимфодиссекция	37 (97,4%)	139 (88,5%)	0,208
Осложнения после операции	12 (31,6%)	77 (49,0%)	0,069
Осложнения после операции ≥ III ст	6 (15,7%)	29 (18,5%)	0,817
ПРПН	3 (7,9%)	21 (13,4%)	0,581
П/о летальность	1 (2,6%)	5 (3,2%)	1,0
pN+	13 (34,2%)	52 (33,1%)	1,0
pT4	23 (60,5%)	52 (33,1%)	0,003
Размер узла в печени ≥ 8 см	18 (47,3%)	81(51,6%)	0,719
Более одного узла в печени	12 (31,6%)	63 (40,1%)	0,359
IIIБ или IV стадия	32 (84,2%)	91 (58,0%)	0,003
Всего	38	157	195

ВЖП – внепечёчные желчные протоки, ПРПН – пострезекционная печёчная недостаточность, П/о – послеоперационная

Частота радикальных резекций в группе без применения предоперационной терапии составила 80,3% (n = 126 из 157), что сопоставимо (89,5%, p = 0,241) в случае применения предоперационной терапии. Стоит отметить, что применение неоадьювантной терапии исходно операбельным пациентам позволило несколько увеличить частоту радикально выполненных резекций (94,7%, n = 18 из 19, p = 0,205), но разница недостоверна. Индукционная же терапия

не отразилась на частоте радикальных операций (84,2%, $n = 16$ из 19, $p = 1,0$). Учитывая, что у пациентов из последней группы по данным обследования до начала терапии были признаки «технической» нерезектабельности, то сходный уровень частоты R0 резекций с контрольной группой следует считать определенным достижением.

После резекции химиотерапию 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 третьей степени выявлены у девяти (17,3), в 8 случаях отмечена нейтропения, в одном – диарея и гипертермия.

Капецитабин назначен пятидесяти больным (46,3%) с медианой проведенных курсов 8 (1-8), осложнения отмечены у 28 больных (56,0%), что значительно меньше, чем в группе с гемцитабином ($p = 0,002$). Осложнения третьей степени отмечено в одном случае (тромбоцитопения), еще у одного пациента развилась диарея IV степени. Отметим, что в группе капецитабина частота токсичности третьей и более степени была ниже (тенденция), чем в группе сравнения (4,0% против 17,0%, $p = 0,0527$).

Еще пяти больным проведена адъювантная терапия по иным схемам.

Мы провели сравнение основных клинических характеристик больных ВПХК, которые были отобраны для изучения факторов прогноза и получивших адъювантную терапию капецитабином ($n = 48$) против пациентов, которым проводилась послеоперационная ХТ на основе гемцитабина ($n = 43$). Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Сравнительная характеристика основных клинических параметров больных с внутрипечёночной холангиокарциномой в зависимости от типа адъювантной химиотерапии

Характеристика	Адъювантная терапия капецитабином N=48 (100%)	Адъювантная терапия на основе гемцитабина N=43 (100%)	р
Пол			
• женский	34 (70,8%)	31 (72,1%)	0,979
• мужской	14 (29,2%)	12 (27,9%)	
Возраст			
• менее 30 лет	0 (0,0%)	2 (4,7%)	0,291
• 30-49 лет	8 (16,7%)	11 (25,6%)	
• 50-69 лет	35 (72,9%)	29 (67,4%)	
• 70 лет и более	5 (10,4%)	1 (2,3%)	
Сахарный диабет			
• Есть	8 (16,7%)	1 (2,3%)	0,053
• Нет	40 (83,3%)	42 (97,7%)	

Первичный склерозирующий холангит			
• Есть	0 (0,0%)	1 (2,8%)	0,488
• Нет	48 (100,0%)	42 (97,2%)	
Язвенный колит			
• Есть	1 (2,1%)	0 (0,0%)	0,664
• Нет	47 (2,1%)	43 (100,0%)	
Гепатит			
• Есть	2 (4,2%)	2 (4,7%)	0,195
• Нет	46 (95,8%)	41 (95,3%)	
Механическая желтуха			
• Есть	3 (6,3%)	2 (4,7%)	0,840
• Нет	45 (93,8%)	41 (95,3%)	
Индекс массы тела, кг/м2			
• Менее 18,5	0 (0,0%)	2 (4,7%)	0,455
• ≥ 18,5 и <25	21 (43,8%)	12 (27,9%)	
• ≥ 25 и <30	14 (29,2%)	10 (23,2%)	
• 30 и более	9 (18,8%)	8 (18,6%)	
• Нет данных	4 (8,3%)	11 (22,9%)	
Индекс коморбидности Чарлсона			
• 0-2	44 (91,7%)	43 (100%)	0,129
• 3 и более	4 (8,3%)	0 (0,0%)	

По данным таблицы 13, не отмечалось достоверных различий между исследуемыми группами ни по одному исследуемому параметру. Однако, наблюдалась тенденция к большему числу пациентов с наличием сахарного диабета в группе больных, получающих ХТ капецитабином (8 пациентов, 16,7%), в сравнении с больными, получающими лечение препаратами на основе гемцитабина (1 пациент, 2,3%), $p = 0,053$.

В обеих группах большая часть пациентов была представлена лицами женского пола. У большей части пациентов в обеих группах не было вирусного гепатита, язвенного колита, первичного склерозирующего холангита, а также механической желтухи.

Также мы сравнили характеристики опухолевого процесса у больных ВПХК, получающих адъювантную терапию капецитабином и тех, кому проводилась послеоперационная ХТ на основе гемцитабина. В таблице 14 показано, что достоверных различий по изучаемым характеристикам опухолевого процесса между сравниваемыми группами в зависимости от типа проводимой адъювантной химиотерапии не было. Большая часть больных в обеих группах имели 3b стадию заболевания. Стоит отметить, что наблюдалась тенденция к большему числу больных с очагом в печени более 8 см в диаметре в группе ХТ на

основе гемцитабина (23 пациента, 53,5%) в сравнении с пациентами, которые получали ХТ капецитабином (21 пациент, 43,8%), $p=0,084$.

Таблица 14 – Сравнительная характеристика опухолевого процесса у больных внутрипеченочной холангиокарциномой в зависимости от типа адъювантной химиотерапии

Характеристика	Адъювантная терапия капецитабином N=48 (100%)	Адъювантная терапия на основе гемцитабина N=43 (100%)	p
Число очагов в печени			
• 1	30 (62,5%)	21 (48,8%)	0,386
• 2-3	5 (10,4%)	3 (7,0%)	
• 4 и более	13 (27,1%)	19 (44,2%)	
Размер наибольшего очага в печени			
• До 8 см	27 (56,3%)	20 (46,5%)	0,084
• 8 см и более	21 (43,8%)	23 (53,5%)	
Пораженная доля печени			
• Левая	10 (20,8%)	13 (30,2%)	0,268
• Правая	17 (35,4%)	8 (18,6%)	
• Обе	21 (43,8%)	22 (51,2%)	
Врастание в долевые сосуды и протоки, окружающие ткани			
• Есть	17 (35,4%)	19 (44,2%)	0,584
• Нет	31 (64,6%)	24 (55,8%)	
Вовлечение сегмента печени S1			
• Вовлечен	6 (12,5%)	2 (4,7%)	0,334
• Не вовлечен	42 (87,5%)	41 (95,3%)	
Периневральная инвазия			
• Есть	10 (20,8%)	6 (14,0%)	0,747
• Нет	38 (79,2%)	37 (86,0%)	
Сосудистая инвазия			
• Нет	29 (60,4%)	23 (53,5%)	0,623
• Есть	19 (39,6%)	20 (46,5%)	
Фиброз печени			
• Есть	8 (16,7%)	11 (25,6%)	0,570
• Нет	40 (83,3%)	32 (74,4%)	
Стадия T			
• T1	2 (4,2%)	2 (4,6%)	0,805
• T2	13 (27,1%)	15 (34,9%)	
• T3	17 (35,4%)	8 (18,6%)	
• T4	16 (33,3%)	16 (33,3%)	

Наличие пораженных лимфатических узлов			
• N0	29 (60,4%)	29 (67,4%)	0,705
• N+	19 (39,6%)	14 (32,6%)	
• 1a	0 (0,0%)	1 (2,3%)	0,913
• 1b	0 (0,0%)	1 (2,3%)	
• 2	9 (18,8%)	10 (23,3%)	
• 3a	9 (18,8%)	7 (16,3%)	
• 3b	26 (54,2%)	23 (53,5%)	
• 4	4 (8,3%)	1 (2,3%)	

Было проведено сравнение течение госпитализации у пациентов с ВПХК в зависимости от типа адъювантной терапии (Таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительная характеристика процесса лечения при внутривенной холангиокарциноме в зависимости от типа адъювантной химиотерапии

Характеристика	Адъювантная терапия капецитабином N=48 (100%)	Адъювантная терапия на основе гемцитабина N=43 (100%)	p
Химиотерапия до операции			
• Не проводилась	32 (66,7%)	32 (74,4%)	0,312
• Проводилась	16 (33,3%)	11 (25,6%)	
Патоморфологический ответ (при наличии химиотерапии до операции)			
• Нет	2 (4,2%)	7 (16,3%)	0,238
• Степень 1	6 (12,5%)	1 (2,3%)	
• Степень 2	5 (10,4%)	2 (4,7%)	
• Степень 3	3 (6,3%)	1 (2,3%)	
Объем операции			
• Анатомические экономные резекции	15 (31,3%)	3 (8,0%)	0,619
• Правосторонняя гемигепатэктомия	15 (31,3%)	15 (34,9%)	
• РПГЭ	4 (8,3%)	8 (18,6%)	
• Левосторонняя гемигепатэктомия	11 (22,9%)	15 (34,9%)	
• РЛГЭ	2 (4,2%)	2 (4,7%)	
• Атипичная резекция	1 (2,1%)	0 (0,0%)	
Резекция внепечёчных желчных протоков			
• Проводилась	2 (4,2%)	2 (4,7%)	0,906

• Не проводилась	46 (95,8%)	41 (95,3%)	
Резекция сосудов			
• Проводилась	3 (6,3%)	1 (2,3%)	0,592
• Не проводилась	45 (93,8%)	42 (97,7%)	
Маневр Прингла, длительность			
• Проводился, менее 20 минут	11 (22,9%)	11 (25,6%)	0,822
• Проводился, 20 минут и более	5 (10,4%)	7 (16,3%)	
• Не проводился	32 (66,7%)	25 (58,1%)	
Длительность операции (нет данных у трех больных)			
• До 2 ч	3 (6,3%)	1 (2,3%)	0,188
• 2-4 ч	27 (56,3%)	29 (67,4%)	
• Более 4 ч	17 (35,4%)	11 (25,6%)	
Кровопотеря во время операции			
• 0-499 мл	20 (41,7%)	11 (25,6%)	0,443
• 500-999 мл	13 (27,1%)	13 (30,2%)	
• 1000-1999 мл	10 (20,8%)	12 (27,9%)	
• 2000 мл и более	4 (8,3%)	5 (11,6%)	
• Нет данных	1 (2,1%)	2 (4,7%)	
Количество исследованных лимфатических узлов			
• 0-5	25 (52,1%)	21 (48,8%)	0,953
• 6 и более	23 (47,9%)	22 (51,2%)	
Желчеистечение из печени			
• Да	9 (18,8%)	10 (23,3%)	0,854
• Нет	39 (81,3%)	33 (76,7%)	
Желчный свищ по любой причине			
• Есть	10 (20,8%)	11 (25,6%)	0,408
• Нет	38 (79,2%)	32 (74,4%)	
Кровотечение/гематома (область операции)			
• Не было	45 (93,8%)	43 (100,0%)	0,227
• Гематома	3 (6,3%)	0 (0,0%)	
Панкреатит			
• Нет	46 (95,8%)	42 (97,7%)	0,815
• Ферментативный	2 (4,2%)	1 (2,3%)	
Плеврит/гидроторакс			
• Не было	41 (85,4%)	35 (81,4%)	0,729
• Реактивный	7 (14,6%)	7 (16,3%)	
• Воспалительный	0 (0,0%)	1 (2,3%)	

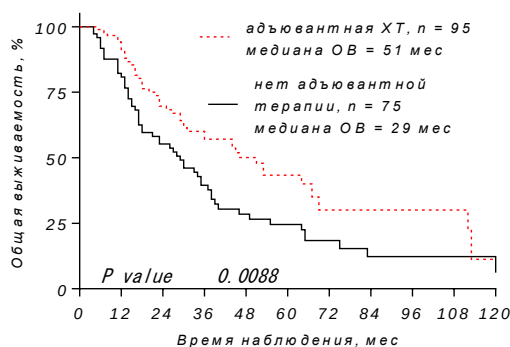
Степень послеоперационных осложнений (шкала Clavien-Dindo)			
• 0	30 (62,5%)	26 (60,5%)	0,979
• 1-2	7 (14,6%)	9 (20,9%)	
• 3-4	11 (22,9%)	8 (18,6%)	
Пострезекционная печёночная недостаточность			
• Нет	44 (91,7%)	39 (90,7%)	0,948
• Класс А	2 (4,2%)	3 (7,0%)	
• Класс В	1 (2,1%)	1 (2,3%)	
• Класс С	1 (2,1%)	0 (0,0%)	

РПГЭ – расширенная правосторонняя гемигепатэктомия, РЛГЭ – расширенная левосторонняя гемигепатэктомия

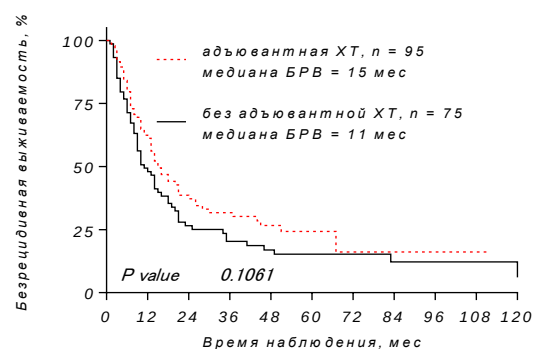
Достоверных различий по изучаемым параметрам проводимого лечения между исследуемыми группами не было. Большей части больных в обеих группах проводилось оперативное вмешательство в объеме правосторонней гемигепатэктомии, достоверных различий в объеме операции между исследуемыми группами не было ($p = 0,619$). Общая частота послеоперационных осложнений составила 37,5% (18 пациентов) и 39,5% (17 пациентов), частота клинически значимых осложнений (3 и более степени) составила 22,9% (11 пациентов) и 18,6% (8 пациентов) в группах ХТ капецитабином и ХТ на основе гемцитабина, соответственно. Пострезекционная печёночная недостаточность развилась у 4 (8,3%) пациентов в группе ХТ капецитабином и у 4 (9,3%) пациентов в группе ХТ на основе гемцитабина, $p = 0,948$.

Отмечено достоверное улучшение ОВ (Рисунок 47А, $p = 0,009$), а также статистически незначимая ассоциация к улучшению БРВ (Рисунок 47Б, $p = 0,106$) при назначении адъювантной терапии ($n = 95$ из 170). При многофакторном анализе положительное влияние послеоперационной терапии сохранилось как на ОВ (ОР 2,12; 95%ДИ 1,41 - 3,20, $p = 0,002$) так и на БРВ (ОР 1,42; 95% ДИ 0,99 - 2,04, $p = 0,055$).

Однофакторный анализ отражен ниже, на рисунке 47, многофакторный был представлен ранее.



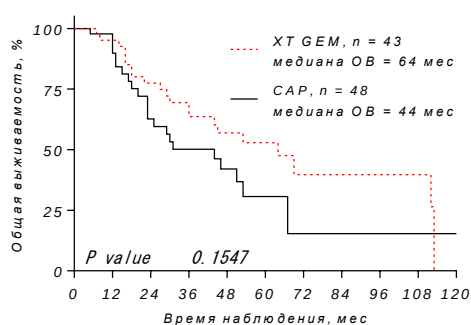
А.



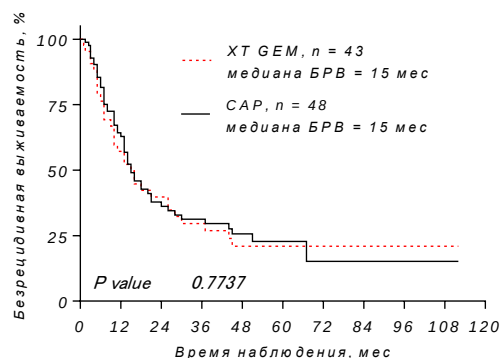
Б.

Рисунок 47 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от наличия адъювантной химиотерапии

В группе с адъювантным подходом ($n = 95$) изучено влияние схемы примененной химиотерапии: капецитабин в монорежиме или гемцитабин-содержащие схемы (Рисунок 48) на отдалённые результаты после исключения из анализов пациентов, которым проведена адъювантная терапия по иным схемам ($n = 4$). В анализ вклен 91 пациент. При этом отмечено увеличение медианы ОВ до 62 месяцев в группе, где был использован гемцитабин ($n = 43$) по сравнению с группой капецитабина ($n = 48$, медиана ОВ 48 месяцев), но разница отмечена в виде статистически незначимой ассоциации ($p = 0,155$). На БРВ влияние схемы адъювантной терапии не отразилось ($p = 0,774$).



А.

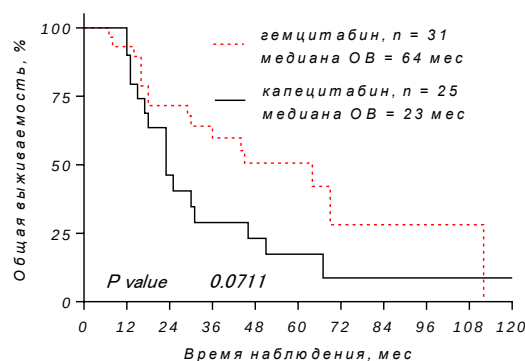


Б.

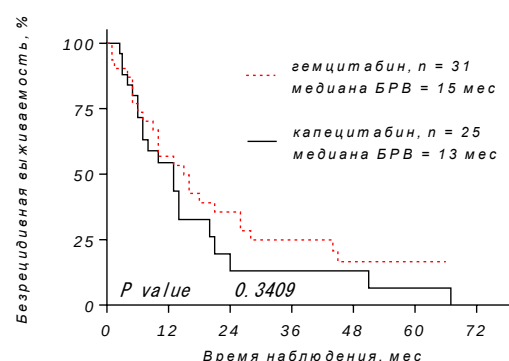
ХТ GEM – химиотерапия на основе гемцитабина. CAP – капецитабин в монорежиме

Рисунок 48 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от схемы применяемой терапии в адъювантной режиме в общей группе больных (без учета числа факторов негативного прогноза)

При оценке влияния схемы адъювантной химиотерапии на отдалённые результаты в группе больных ($n = 56$) с более чем одним из выявленных факторов неблагоприятного прогноза (Рисунок 49), отмечена отчетливая тенденция ($p = 0,071$) в улучшении ОВ в группе гемцитабина ($n = 31$), медиана ОВ достигла 64 месяцев в этой группе против 23 в группе капецитабина ($n = 25$). На БРВ такого влияния отмечено не было ($p = 0,341$).



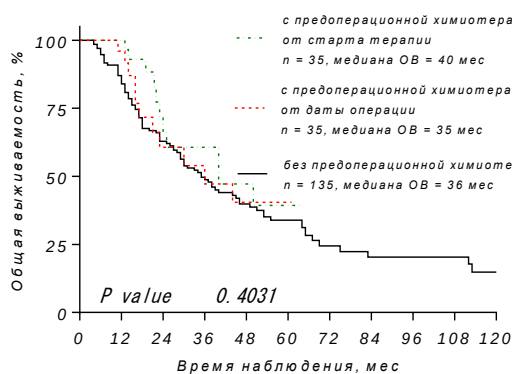
А.



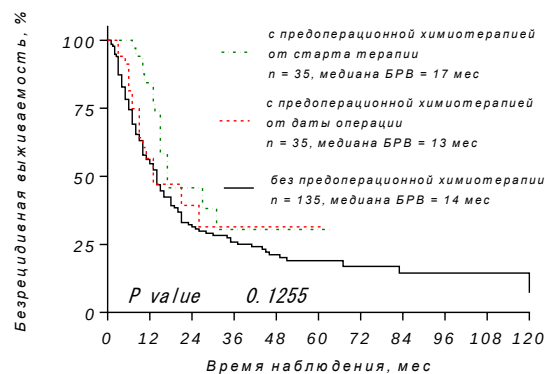
Б.

Рисунок 49 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от схемы применяемой терапии в адъювантной режиме – гемцитабин ($n = 31$), или капецитабин ($n = 25$) в группе больных с более чем одним фактором негативного прогноза

Предоперационная терапия (Рисунок 50) значимо не отразилась на ОВ (отсчет от даты операции), медиана в обеих группах составила около трех лет ($p = 0,546$).



А.



Б.

Значение «р» указано при сравнении результатов от старта специфического лечения (от даты предоперационной терапии для группы с предоперационным лечением, и даты операции – для группы без предоперационной терапии)

Рисунок 50 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости наличия предоперационной терапии в общей группе пациентов с внутривенной холангиокарциномой ($n = 170$)

При сравнении БРВ также не было выявлено разницы (медиана 13 месяцев против 14, $p = 0,433$). При анализе отдалённых результатов от старта терапии и ОВ (медиана 40 месяцев против 36, $p = 0,403$) и БРВ (медиана 17 месяцев против 14, $p = 0,126$) оказались несколько выше в группе с предоперационной терапией, но разница не достоверна.

Отсутствие положительного влияния предоперационной терапии на отдалённые результаты, с одной стороны, можно расценить как ее неэффективность. Однако ранее нами было отмечено, что половине больных ($n = 19$ из 38) с предоперационной терапией лечение было назначено в качестве индукционного ввиду наличия признаков нерезектабельности до химиотерапии. Кроме того, у пациентов с предоперационной химиотерапией чаще выявлялись признаки неблагоприятного прогноза, как было показано выше в таблице 12. С целью попытки сделать группы более однородными осуществлен анализ выживаемости в группе больных с наличием ранее выявленных факторов неблагоприятного прогноза. При оценке ОВ среди пациентов ($n = 145$) с одним или более из ранее выявленных факторов негативного прогноза (более одного узла в печени, размер узла 8 см и более, инвазия/резекция окружающих тканей, наличие лимфогенных метастазов, R1 резекция) отмечена тенденция в увеличении в группе с предоперационной терапией (медиана 40 месяцев против 29, $p = 0,081$), чем в группе без предоперационной терапии (Рисунок 51А). Также отмечено, что БРВ в группе с наличием неблагоприятных прогностических факторов была выше в случае проведения предоперационной терапии, медиана БРВ составила 17 месяцев против 12, $p = 0,0177$ (Рисунок 51Б).

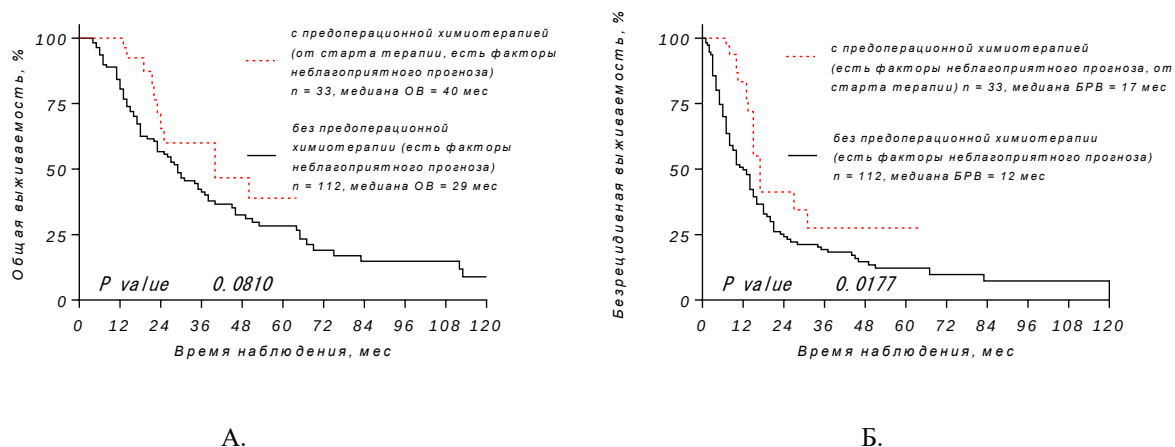


Рисунок 51 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости наличия предоперационной терапии в группе пациентов с наличием неблагоприятных факторов ($n = 145$)

Дополнительно в группе больных с неблагоприятными факторами (Рисунок 52) оценено влияние предоперационной терапии, при этом группа сравнения – когорта пациентов также с неблагоприятными факторами, но которым на первом этапе проведена резекция печени, а вторым - адъювантная терапия капецитабином, так как именно этот подход является стандартным при резектабельной холангиокарциноме. Было отмечено, что в группе больных с неблагоприятными факторами предоперационная терапия ($n = 33$) улучшила ОВ в сравнении с группой больных, которые получили стандартное лечение (резекция, а затем капецитабин, $n = 26$), отмечена тенденция - медиана была выше в первой группе в полтора раза (40 месяцев против 26, $p = 0,066$). Кроме того, отмечено достоверное улучшение БРВ в группе пациентов с предоперационной терапией по сравнению с группой больных, которые получили стандартное лечение в виде резекции печени с последующим приемом пероральных фторпиримидинов (медиана БРВ достигла 17 месяцев против 13, $p = 0,0179$).

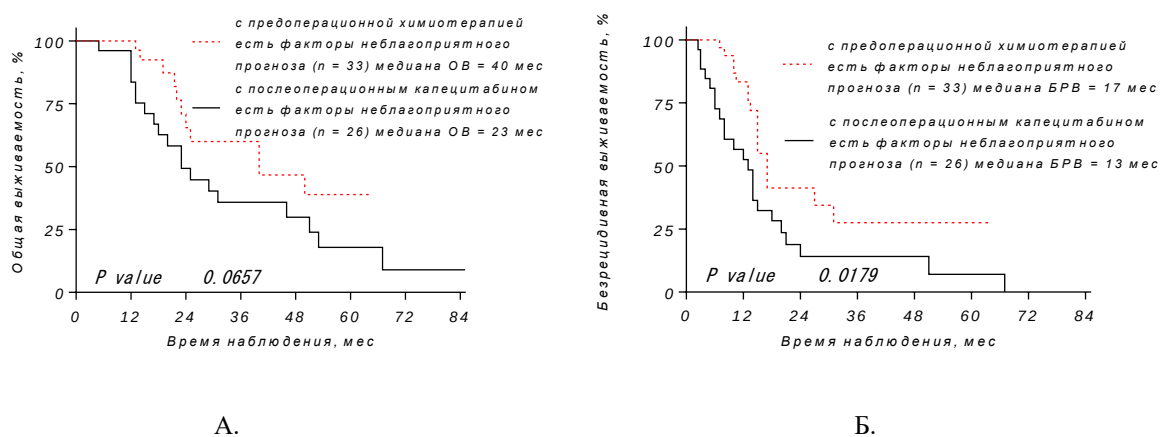


Рисунок 52 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости наличия предоперационной терапии ($n = 33$) или стандартной терапии (резекция+капецитабин, $n = 26$) при внутрипечёночной холангиокарциноме в группе пациентов с наличием неблагоприятных факторов прогноза ($n = 59$)

3.6. Повторные вмешательства на печени при внутрипечёночной холангиокарциноме

Дополнительно проанализированы результаты лечения пациентов, которым выполнена повторные резекции печени по поводу рецидива при ВПХК после ранее выполненного вмешательства ($n = 10$).

Медиана времени от первой резекции печени до диагностирования рецидива составила 13 месяцев (1-35 месяцев).

Предоперационная терапия перед повторной резекцией печени по схеме гемцитабин + цисплатин в сочетании со стереотаксической лучевой терапией (54 Грэй) проведена одному пациенту, перерыве отмечена нейтропения 3 степени, оперирован после 8 курсов. Химиотерапия по схеме гемцитабин + оксалиплатин проведена еще одному больному, отмечена тромбоцитопения 1 степени, оперирован после четырех курсов.

Преобладали экономные резекции (90%, $n = 9$). Отметим, что у половины пациентов ранее выполнены обширные операции ($n = 5$). В одном случае осуществлена правосторонняя гемигепатэктомия. Длительность вмешательства составила 125 минут (110-210 минут), медиана кровопотери – 600 мл (300-1600 мл). Осложнения развились у трех больных (30,0%). ПРПН (класс А по ISGLS, Clavien-Dindo IVA степени) развилась у одной пациентки после бисегментэктомии SVI-VII (годом ранее перенесла бисегментэктомию II-III). Еще в одном случае отмечена лимфорея (Clavien - Dindo I). Катетер-ассоциированная инфекция развился у одного (Clavien - Dindo IIIA). Разницы в осложнениях III степени и более с группой больных, которым выполнена первичная резекция печени по поводу ВПХК, не было (20,0% против 17,9%, $p = 1,0$). Послеоперационной летальности группе повторных резекций не было.

В удаленном препарате солитарный узел выявлен у четырех больных, чаще встречалось 2-3 узла (50%, $n = 5$). Еще в одном случае выявлено восемь узлов. Обращает на себя внимание более частое (статистически незначимо) поражение печени при повторных резекциях в виде нескольких узлов (60% против 37,9%, $p = 0,193$). Но разница недостоверна, а другие негативные факторы, такие, как поражение ЛУ (0 против 34,4%, $p = 0,032$) и инвазия во внепечёночные структуры (0 против 38,5%, $p = 0,015$), отсутствовали в группе ререзекций печени. Медиана размера наибольшего узла при повторной резекции был также меньше - 3 см (1,5 – 8 см) против 8 см (2 – 23 см), $p < 0,0001$. В группе ререзекций только в одном случае установлен статус N1 (за счет метастазов в ЛУ, выявленных во время первичной резекции), 10% против 34,4%, $p = 0,170$.

В группе повторных резекций радикальные операции выполнены восьми больным (80,0%), что не отличается от частоты выполнения радикальных операций при первичной резекции (82,1%, $p = 1,0$).

Адьювантная терапия проведена проведена 4 (40,0%) пациентам. Трём больным проведена терапия по схеме гемцитабин + цисплатин (30,0%), в одном случае ввиду прогрессирования лечение прекращено после трех курсов, в перерыве отмечена нейтропения II степени. Двум больным проведено 6 курсов терапии, в одном случае отмечена нейтропения I степени. Капецитабин назначен одному больному (10,0%), планировалось проведение 8 курсов, однако лечение прекращено после 6-го курса в связи с кожной токсичностью III степени.

Отдалённые результаты повторных резекций печени оказались сопоставимы с результатами первичных резекций, пятилетняя выживаемость составила 17,2% (против 32,0%, $p = 0,634$), трехлетняя БРВ достигла 20,0% (против 23,5%, $p = 0,988$). Так как в группе повторных резекций не было R2 резекций и пациентов с отдалёнными метастазами, а также не было послеоперационной летальности, осуществлен анализ отдалённых результатов после исключения из группы сравнения (первичная резекция) 25 больных с указанными параметрами. Включено в анализ 170 пациентов, которым выполнена макроскопически радикальная первичная резекция, которые пережили 90-дневный пострезекционный период и у которых не было выявлено отдалённых нелимфогенных метастазов. Пятилетняя ОВ (Рисунок 53А) в основной группе (повторные резекции) достигла 17,2%, медиана ОВ составила 53 месяца (против 34,7% и 36 месяцев, соответственно, в группе сравнения, $p = 0,9116$). Также не было различий в БРВ между группами (Рисунок 53Б), трехлетняя БРВ достигла 20,0% в исследуемой группе против 26,5% в группе сравнения, медиана БРВ составила 14 месяцев в обеих группах, $p=0,421$.

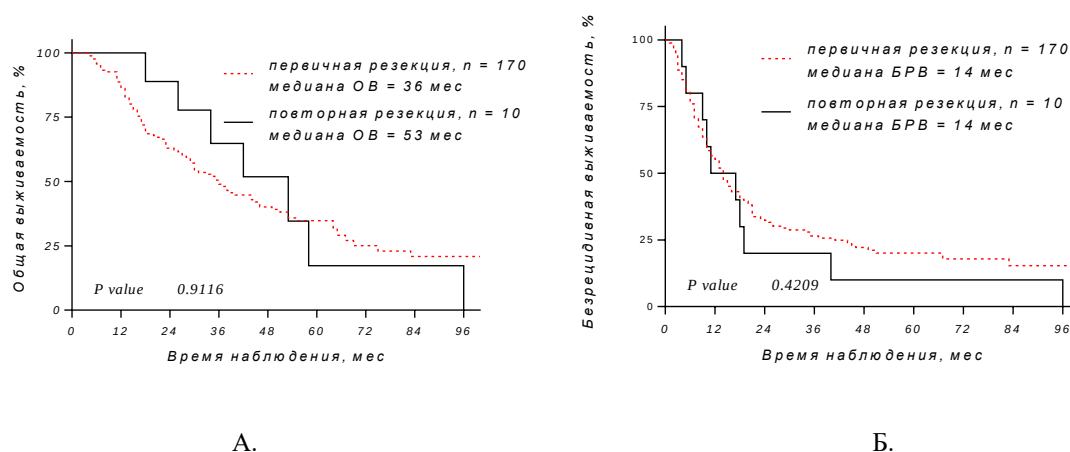


Рисунок 53 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в группе повторных резекций печени при рецидиве внутрипечёночной холангиокарциномы в сравнении с группой больных, которым выполнены первичные резекции

Резюмируя, можно отметить сопоставимые непосредственные и отдалённые результаты в группе повторных и первичных резекций печени при ВПХК, что делает ее оправданной у отобранных пациентов.

Обобщая наш опыт хирургического и комбинированного лечения больных с ВПХК, следует отметить что резекция при ВПХК позволяет надеяться на длительную выживаемость у трети больных (пятилетняя ОВ = 32%) при приемлемом уровне осложнений и невысокой, около трех процентов, частоте пострезекционной летальности. По данным проведенного нами

многофакторного анализа, только наличие сахарного диабета (ОР 5,050; $p = 0,021$) значительно увеличил риск осложнений III степени и выше. Близкими к достоверности были также следующие факторы, которые повлияли на риск развития значимых осложнений: проведение Прингл маневра (ОР 0,097; $p = 0,097$) и объем интраоперационной кровопотери (ОР 1,484; $p = 0,090$). Отметим, что резекция ВЖП или объем вмешательства (обширная резекция печени против экономной) при многофакторном анализе не продемонстрировали риска увеличения осложнений $\geq$ III степени.

R2 резекция и отдалённые метастазы значительно ухудшили отдалённые результаты, хирургическое лечение в этом случае нецелесообразно. В виде исключения могут быть оправданы резекции при M1 за счет лимфогенных метастазов внутрибрюшной локализации – у отобранных пациентов есть длительная выживаемость (пятилетняя ОВ = 13%). Более того, фактор M1 за счет нерегистрарных лимфогенных метастазов потерял свое прогностическое значение при многофакторном анализе. В результате одно- и многофакторного анализов отмечен ряд независимых факторов, которые отрицательно повлияли на ОВ: множественное поражение ($p = 0,050$, ОР = 1,51; 95%ДИ 1,00-2,28), размер узла в печени 8 см и более ($p = 0,073$, ОР = 1,45; 95% ДИ 0,97-2,17), положительный статус ЛУ ($p = 0,002$, ОР = 1,96; 95% ДИ 1,27-3,04), инвазия в окружающие структуры ($p = 0,023$, ОР = 1,63, 95% ДИ 1,07-2,47). На БРВ независимое отрицательное влияние оказали следующие факторы: R1 резекция ($p = 0,013$, ОР = 1,88; 95%ДИ 1,14-3,10), положительный статус ЛУ ($p < 0,0001$, ОР = 2,37; (95% ДИ 1,63-3,44), резекция соседних органов ($p = 0,017$; ОР = 1,71; 95%ДИ (1,10-2,64). Отсутствие адъювантной терапии – также независимый фактор неблагоприятного прогноза, отмечена тенденция у улучшению БРВ при наличии послеоперационной терапии и значимое улучшение ОВ.

Выявленные факторы (не включено отсутствие адъювантной терапии) использованы в пргностической шкале. Отмечено, что наличие более одного фактора неблагоприятного прогноза негативно отразилось на ОВ (медиана ОВ = 24 месяца против 53, $p = 0,0013$) и БРВ (медиана БРВ = 14 месяцев против 18 месяцев, $p = 0,0003$).

Ряд иных факторов оказал свое влияние на отдалённые результаты при однофакторном анализе. Повышенный НЛИ (более 2,45) ухудшил ОВ (отмечена тенденция, $p = 0,078$), но не подтвердил свое значение при многофакторном анализе. То же можно сказать о таких параметрах, как возраст менее 65 лет, а также индекс коморбидности менее 3, которые ухудшили БРВ ($p = 0,045$ и $p = 0,042$, соответственно), но потеряли свое значение при многофакторном анализе.

Высокий предоперационный уровень СА 19-9 (100 Ед/мл и более) ухудшил БРВ (отмечена тенденция, $p = 0,091$), но, возможно, ввиду отсутствия информации о его значении до

операции у каждого шестого пациента ($n = 25$) не удалось подтвердить его независимое влияние в общей группе пациентов ($n = 170$). Кроме того, не отмечено влияния высокого уровня маркера на ОВ. III стадия ухудшила как ОВ ($p < 0,0001$), так и БРВ (отмечена тенденция, $p = 0,089$). Тем не менее, эти факторы (III стадия, более высокий НЛИ и уровень СА $19-9 \geq 100$ ЕД/мл, более молодой возраст), несомненно, также стоит учитывать при планировании лечения у пациентов, у которых выбор тактики вызывает сомнения.

Как упоминалось выше, отсутствие адъювантной терапии, согласно многофакторному анализу значительно ухудшило ОВ (ОР 2,12; 95%ДИ 1,41-3,20, $p < 0,0001$), а также отмечен тренд в снижении БРВ (ОР 1,42; 95%ДИ 0,99-2,04, $p = 0,055$). При этом схема терапии (гемцитабин-содержащие схемы или капецитабин) не оказала достоверного влияния на ОВ в общей группе пациентов, в которой не учитывалось число негативных признаков ($p = 0,15$). Но при наличии двух и более факторов негативного прогноза выявлена тенденция в улучшении отдалённых результатов в случае применения более интенсивных схем с использованием гемцитабина, медиана ОВ достигла 64 месяцев против 23 месяцев, $p = 0,071$.

Предоперационная терапия ($n = 38$) не ухудшила непосредственные результаты резекции печени, не снизила частоту радикальных резекций (89,5% против 80,3%, $p = 0,241$). Более того, не выявлено увеличения доли нерадикальных резекций в группе индукционной терапии у изначально неоперабельных больных при сравнении с пациентами без признаков нерезектабельности, которым выполнена на первом этапе операция. Частота радикальных операций составила 84,2% против 80,3%, $p = 1,0$. В группе больных, у которых не было признаков нерезектабельности, но им проведена неоадъювантная терапия, частота R0 резекций оказалась выше, чем в группе больных без признаков нерезектабельности и которым на первом этапе выполнена резекция - 94,7% против 80,3%, $p = 0,205$, но разница не достоверна.

В общей группе больных с ВПХК предоперационная терапия значимо не повлияла на отдалённые результаты: отмечено некоторое улучшение и ОВ (медиана 40 месяцев против 36, $p = 0,403$), и БРВ (медиана 17 месяцев против 14, $p = 0,126$) в группе с предоперационной терапией, но разница статистически незначима. Отметим, что в группе с предоперационной терапией чаще выявлялись такие неблагоприятные факторы прогноза, как инвазия соседних структур (60,5% против 33,1%, $p = 0,003$) и III стадия и выше (84,2% против 58,0%), $p = 0,003$.

При наличии одного из факторов негативного прогноза (поражение ЛУ, микроскопически нерадикальная операция, инвазия/резекция окружающих структур, размер узла 8 см и более, наличие более одного узла в печени) было отмечено, что ОВ оказалась выше в группе с предоперационной терапией (отмечена тенденция, медиана ОВ = 40 месяцев против 29, $p = 0,081$), чем в группе без предоперационной терапии. При анализе же БРВ в группе с

наличием одного из вышеперечисленных неблагоприятных прогностических отмечено достоверное положительное влияние предоперационной терапии, медиана БРВ составила 17 месяцев против 12, $p = 0,018$. Примечательно, что положительное влияние предоперационной терапии ($n = 33$) в группе больных с наличием негативных факторов сохранилось при сравнении отдалённых результатов у больных, которые получили стандартное лечение (резекция, а затем капецитабин, $n = 26$), медиана ОВ была в полтора раза выше в первой группе (40 месяцев против 26, $p = 0,066$). Более того, отмечено достоверное улучшение БРВ в экспериментальной группе пациентов (с предоперационной терапией) – медиана БРВ достигла 17 месяцев против 13, $p = 0,0179$.

Согласно полученным нами данным, в случае развития изолированного внутripечёчного рецидива при ВПХК после резекции следует рассмотреть вариант повторного вмешательства. На небольшой группе пациентов ($n = 10$) было показано, что при приемлемых непосредственных результатах и отсутствии послеоперационной летальности в группе повторных резекций достигнута сопоставимая с группой первичных резекций частота выполненных радикальных вмешательств (80,0% против 82,1%, $p = 1,0$). Отдалённые результаты при ререзекции также достоверно не отличались от аналогичных показателей в группе первичных резекций: пятилетняя ОВ достигла 17,2%, медиана ОВ – 53 месяца против 34,7% и 36 месяцев, соответственно, $p = 0,912$. Также не было различий между группами в БРВ, $p = 0,421$.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРИХИЛЯРНОЙ ОПУХОЛЬЮ

4.1. Характеристика пациентов

В исследование включено 98 пациентов с ПО (Таблица 16), больных мужского и женского пола было поровну (52,0% и 48,0%). Медиана возраста - 58,0 лет (от 27 до 76 лет). Вирусный гепатит выявлен у 7 (7,1%). У большинства больных статус ECOG 2 (62 пациента, 63,3%) и ASA 1-2 (69 пациентов, 70,4%).

Таблица 16 – Общая характеристика пациентов с перихилярной опухолью

Характеристика	N=98 (100%)
Пол	
• Женский	47 (48,0%)
• Мужской	51 (52,0%)
Возраст	
• менее 30 лет	1 (1,0%)
• 30-49 лет	24 (24,5%)
• 50-69 лет	61 (62,2%)
• 70 лет и более	12 (12,2%)
Наличие вирусного гепатита	
• Есть	7 (7,1%)
• Нет	91 (92,9%)
Статус ECOG	
• 0	2 (2,0%)
• 1	22 (22,4%)
• 2	62 (63,3%)
• 3	12 (12,2%)
ASA	
• 1-2	69 (70,4%)
• 3-4	29 (29,5%)
Индекс коморбидности Чарлсона	
• Менее 3	65 (66,3,0%)
• 3 и более	33 (33,7%)

Практически у всех больных заболевание манифестировало осложнениями, которые отмечены у 96 пациентов (98,0%). Как правило, в клинической картине преобладал синдром

механической желтухи (95,9%, $n = 94$), в двух случаях (2,0%) клиника холангита развивалась при нормальном значении билирубинемии.

При наличии механической желтухи в нашем отделении принята следующая тактика: мы рутинно дренируем протоки остающейся части печени. Протоки удаляемой доли дренируем при признаках холангита, который не поддается терапии. При сомнении в резектабельности или при отсутствии четкого представления объема предстоящей операции (правосторонняя или левосторонняя гемигепатэктомия), а также в случае медленной коррекции биохимических показателей дренирование осуществляем с обеих сторон. Не исключаем вмешательство и без предварительной декомпрессии при недавно развившейся желтухе – ее длительность не должна превышать месяц. Только десять пациентов в нашем исследовании были оперированы без предварительного дренирования. При этом у двух из них никогда не было клиники механической желтухи и отсутствовали признаки холангита. У тех пациентов без дренажа, у которых желтуха все-таки была, она носила интермиттирующий характер. Лишь у двух из десяти пациентов без дренирования уровень общего билирубина на момент операции превышал норму (38,5 мкмоль/л и 47,9 мкмоль/л). Декомпрессия билиарного дерева осуществлена 88 пациентам (89,8%), чаще всего (65,9%) на первом этапе была осуществлена ЧЧХС ($n=58$). Только в 18 случаях (20,5%) в качестве первой дренирующей процедуры осуществлено ретроградное стентирование или назобилиарное дренирование. Также в исследовании изучены результаты лечения 11 больных, которым в иных клинических центрах осуществлено интраоперационное бужирование опухолевой стриктуры с последующим наружным дренированием желчных протоков (12,5%). Еще в одном случае (1,1%) пациент поступил с ранее сформированным билиодигестивным анастомозом, безуспешным в плане декомпрессии, в итоге установлена ЧЧХС, без осложнений.

В группе больных с первоначальным ретроградным эндоскопическим доступом в последующем чрескожные дренирования выполнены почти половине больных (44,4%, $p = 0,003$). Таким образом, всего антеградное дренирование для купирования билиарной гипертензии или коррекции осложнений ранее выполненных манипуляций было применено у 70 пациентов (79,5%). Перед операцией уровень общего билирубина составил 19,5 мкмоль/л (6-273 мкмоль/л).

Для предоперационного обследования с целью оценки распространенности опухоли чаще всего (78,6%) использовали МРТ с внутривенным контрастированием, режимом магнитно-резонансной холангиопанкреатографии и диффузионно-взвешенным изображением, $n = 77$. С целью уточнения состояния магистральных сосудов в 22 случаях обследование было

дополнено КТ с внутривенным усилением (22,4%). В одиннадцати (11,2%) случаях КТ применялась самостоятельно.

На момент операции по данным обследования I-II стадия по Bismuth-Corlette выявлена у 14 больных (14,43%), III – у 62 пациентов (63,3%), IV – у 22 (22,4%).

Медиана уровня РЭА перед операцией составила 2 нг/мл (от 0 до 10,84 нг/мл) при норме до 5 нг/мл. Медиана содержания СА19-9 в сыворотке крови составила 55,5 Ед/мл (от 0 до 3221 Ед/мл) при норме менее 37 Ед/мл.

Медиана нейтрофильно-лимфоцитарного индекса до операции составила - 2,15 (0,66-15,59).

Попытка дооперационного морфологического подтверждения диагноза была у 60 пациентов (61,2%), в 37 случаях диагноз был верифицирован (37,8%), у семи (7,1%) получен материал, подозрительный в отношении рака.

Предоперационная химиотерапия проведена пяти больным, неoadъювантная ФДТ – трем. Более подробно информация о результатах применения предоперационной терапии изложена в соответствующем разделе главы (результаты применения дополнительной терапии при ПО).

Портовонозная эмболизация перед операцией осуществлена шести пациентам. Медиана предполагаемого остающегося объема паренхимы печени увеличилась с 21% (19 – 22%) до 30% (27 – 33%). У пациента, которому в последующем выполнена гепатопанкреатодуоденальная резекция, ЭВВ позволила увеличить FRLV с 20,2% до 28,4%. Процедуру рутинно выполняли при FRLV менее 30% при ПО (в настоящее время выполняем при FRLV менее 40%, результаты лечения этих пациентов в настоящее исследование не вошли). Осложнений после манипуляции не отмечено. Пациенты были оперированы через 38 дней после портовонозной эмболизации (34 – 69 дней). Характеристика лечения больных с ПО представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Характеристика лечения пациентов с перихилярной опухолью

Характеристика	N=98 (100%)
Объем операции	
• Изолированная резекция протоков	11 (11,2%)
• ПГГЭ	29 (29,6%)
• РПГГЭ	24 (24,5%)
• ЛГГЭ	34 (34,7%)
Удаление S1	
• Да	50 (51,0%)
• Нет	48 (49,0%)
Резекция воротной вены	

Продолжение таблицы 17

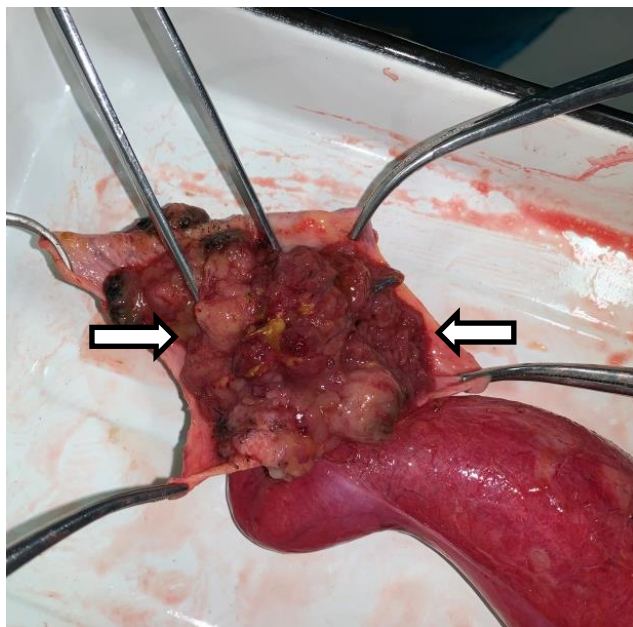
• Нет	72 (73,5%)
• Есть	26 (26,5%)
Маневр Прингла	
• Менее 20 мин	16 (16,3%)
• Более 20 мин	4 (4,1%)
• Не было	78 (79,6%)
Радикальность операции	
• R0	66 (67,3%)
• R+	32 (32,6%)
Количество удаленных лимфатических узлов	
• 0-5	31 (31,6%)
• 6 и более	67 (68,4%)
Предоперационная терапия	
• Не проводилась	90 (91,8%)
• Неoadъювантная/индукционная ХТ	5 (5,1%)
• Фотодинамическая терапия	3 (3,1%)
Схема/метод адъювантной терапии	
• Адъювантная терапия не проводилась	44 (44,9%)
• Адъювантная фотодинамическая терапия	7 (7,1%)
• Адъювантная химиотерапия	47 (48,0%)
• ХТ на основе гемцитабина	21 (21,4%)
• Капецитабин	25 (25,5%)
• Другие схемы	1 (1,0%)
Дренирование желчных протоков до резекции	
• ЧЧХС	58 (59,2%)
• Эндоскопическое дренирование	18 (18,4%)
• Бужирование	11 (11,2%)
• Билиодигестивный анастомоз	1 (1,0%)
• Нет дренирования	10 (10,2%)

ПГГЭ – правосторонняя гемигепатэктомия (в 1 случае – в сочетании с панкреатодуоденальной резекцией), РПГГЭ – расширенная правосторонняя гемигепатэктомия, ЛГГЭ – левосторонняя гемигепатэктомия, ЧЧХС – чрескожная чреспечёночная холангиостомия, БДА – билиодигестивный анастомоз, ХТ - химиотерапия

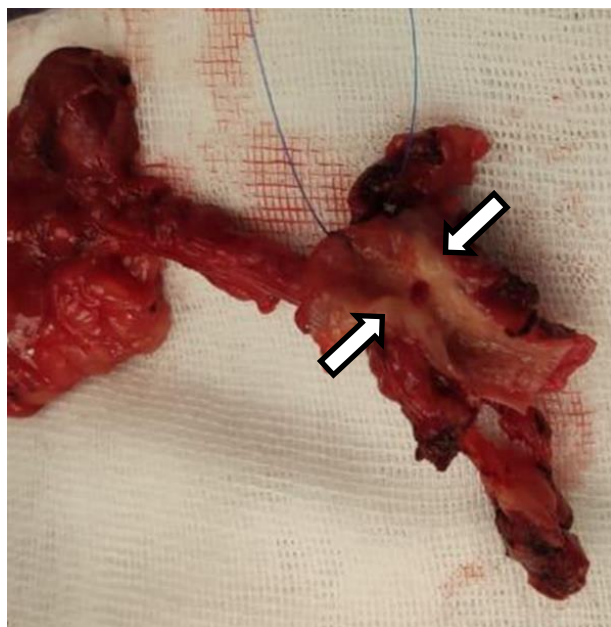
Маневр Прингла среди всех оперированных пациентов применялся в 20,4% случаев (20 пациентов).

Осуществлено 11 изолированных резекций ВЖП (11,2%). Выполняли ее при клинко-рентгенологической картине, характерной для I-II стадии по Bismuth-Corlette. На Рисунке 54 показан пример изолированной резекции ВЖП при внутрипротоковой папиллярной опухоли,

ассоциированной с инвазивной аденокарциномой (Рисунок 54А), а также продемонстрирован макропрепарат после резекции ВЖП при ПО с перидуктальным характером роста (Рисунок 54Б). Если при срочном исследовании краев резекции выявляли злокачественные клетки – осуществляли ререзекцию протока или выполняли обширную резекцию печени.



А.



Б.

А. Гепатикохоледох рассечен вдоль, края протока взяты на зажимы, стрелками показана опухоль в виде папиллярных разрастаний.

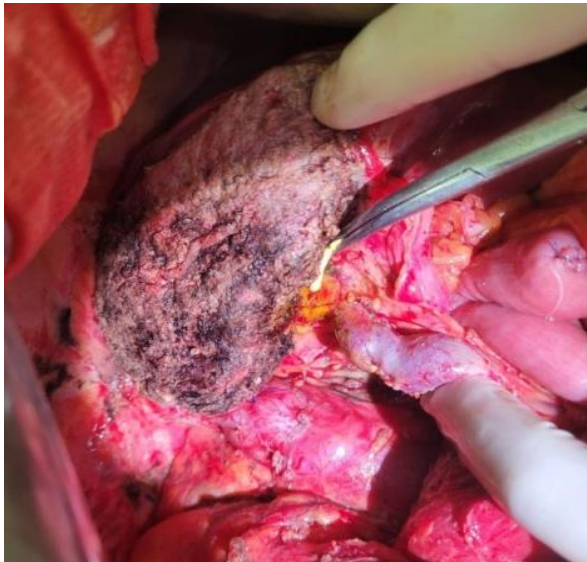
Б. Гепатикохоледох рассечен вдоль, опухоль (показана стрелками) распространяется вдоль протока интрамурально, с перидуктальным характером роста

Рисунок 54 – Макропрепараты после изолированной резекции внепечёчных желчных протоков единым блоком с желчным пузырем по поводу внутрипротоковой папиллярной опухоли, ассоциированной с инвазивной карциномой (А) и после резекции желчных протоков по поводу перихилярной опухоли с инфильтративно-узловым характером роста (Б)

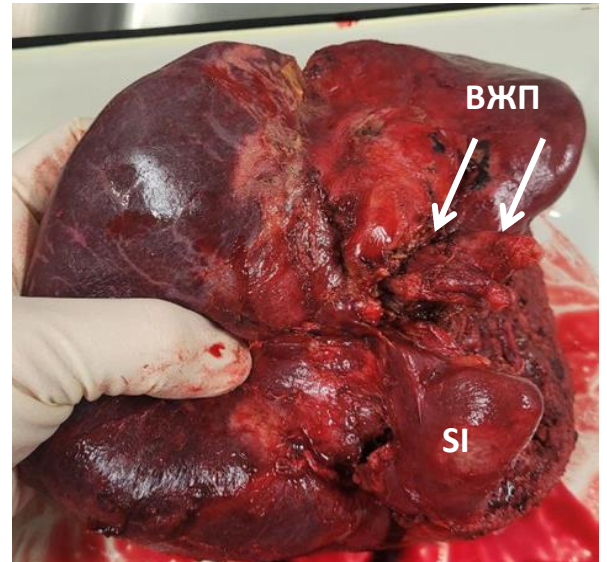
Резекция желчных протоков в комбинации с обширной резекцией печени выполнена 87 (88,8%) пациентам (Рисунок 55), в том числе в одном случае сочетании с гастропанкреатодуоденальной резекцией (гепатопанкреатодуоденальная резекция, $n = 1$).

Первый сегмент удален/резецирован в 51 случае - 52,0% (Рисунок 55Б).

Циркулярная резекция ВВ потребовалась в 14 случаях, в 12 выполнена боковая резекция ВВ (Рисунок 56).



А.

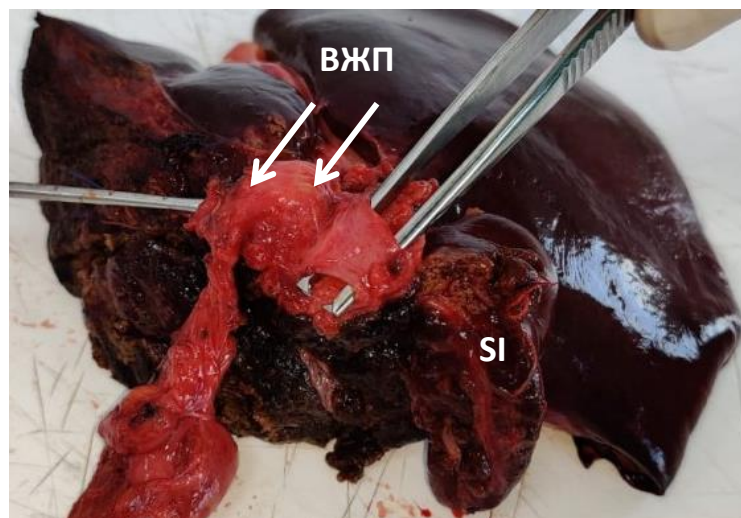


Б.

А. На зажиме – холангиостомическая трубка из левого латерального секторального протока.

Б. Первый сегмент отмечен надписью – SI. Стрелками отмечены внепечёночные желчные протоки

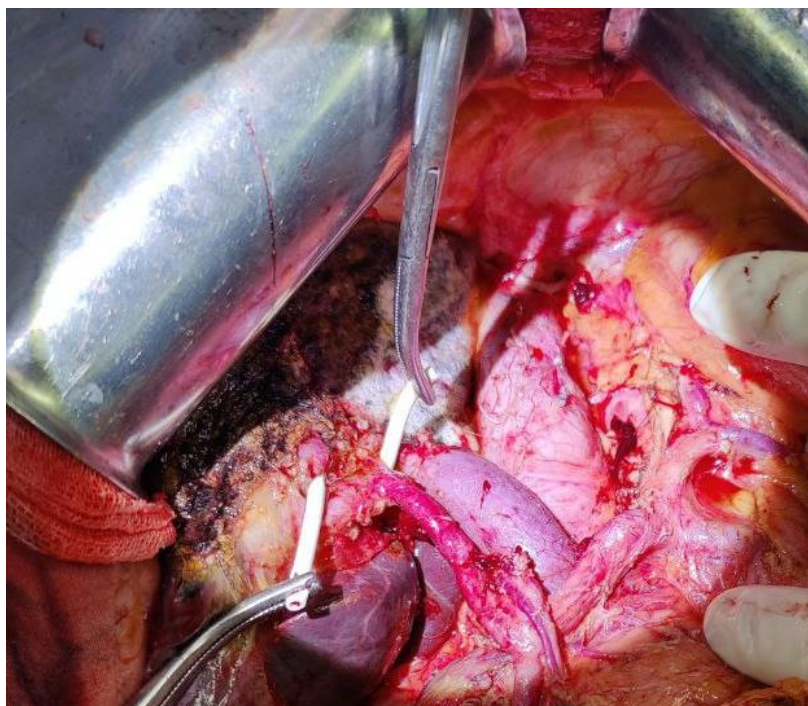
Рисунок 55 – Операционное поле после правосторонней гемигепатэктомии с резекцией желчных протоков, сегментэктомии I печени перед реконструктивным этапом (А) и макропрепарат после расширенной правосторонней гемигепатэктомии с первым сегментом и резекцией желчных протоков (Б)



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

Рисунок 56 – Макропрепарат после левосторонней гемигепатэктомии с удалением первого сегмента печени, с резекцией внепечёночных желчных протоков и воротной вены

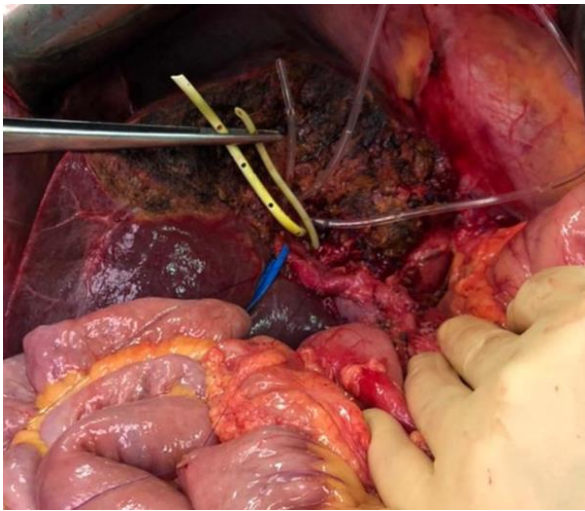
Во всех случаях был сформирован однорядный узловый гепатикоэнтероанастомоз на отключенной по Ру петле тонкой кишке. На реконструктивном этапе почти у трети пациентов (30,6%, $n = 30$) потребовалось сформировать билиодигестивный анастомоз с более чем одним желчным протоком (Рисунок 57 и Рисунок 58). Бигепатикоэнтероанастомоз сформирован у 24 пациентов (24,5%). На рисунке 57 показан окончательный вид операционного поля после резекционного этапа – выполнена левосторонняя гемигепатэктомия с резекцией ВЖП, уровень пересечения правых желчных протоков прошел выше уровня деления на латеральный и парамедианный, из устья указанных секторальных протоков выступают ранее установленные холангиостомические дренажи. Планируется реконструкция с устьями обоих протоков – бигепатикоэнтероанастомоз.



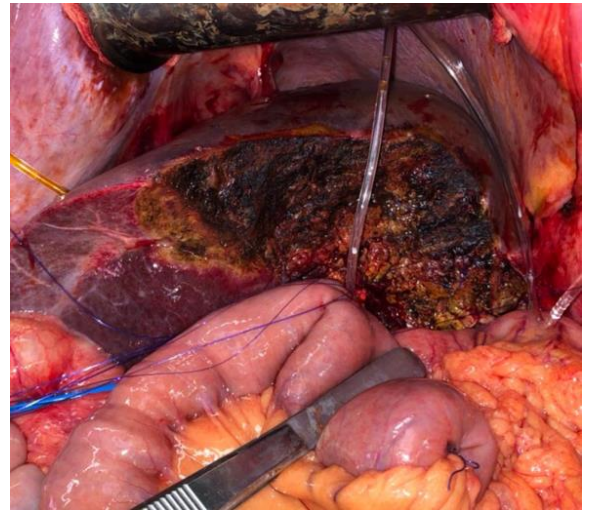
Через правый латеральный и правый парамедианный печёчные протоки выходят холангиостомические дренажи (взяты на зажимы). Планируется сформировать бигепатикоэнтероанастомоз

Рисунок 57 – Операционное поле – состояние после левосторонней гемигепатэктомии по поводу ПО IV стадии по Bismuth перед реконструктивным этапом

Еще у пяти пациентов (5,1%) сформирован тригепатикоэнтероанастомоз, у одного – пентагепатикоэнтероанастомоз (1,0%), как показано на рисунке 58.



А



Б

А. Планируется реконструктивный этап с формированием пентагепатикоэнтероанастомоза: выполнена левосторонняя гемигепатэктомия с резекцией желчных протоков и удалением первого сегмента печени, правая печёночная артерия взята на держалку синего цвета, через сегментарные/субсегментарные протоки выведены ранее установленные холангиостомические дренажи (желтые, на пинцете, $n = 2$), или дренажи, установленные интраоперационно (прозрачные, $n = 3$)

Б. Реконструктивный этап на завершающей стадии, внепечёночную часть последнего дренажа планируется погрузить в просвет кишки, после чего провизорные нити передней губы анастомоза будут завязаны

Рисунок 58 – Операционное поле после левосторонней гемигепатэктомии с резекцией желчных протоков по поводу перихилярной опухоли

Химиотерапия после операции проведена 47 пациентам (48,0%). Как правило, назначался капецитабин в монорежиме (53,2%, $n=25$) или схемы, содержащие гемцитабин (44,7%, $n=21$). Послеоперационная ФДТ проведена семи больным при наличии резидуальной микро- или макроскопической опухоли только в проекции проксимального отдела протоков. Более подробно о послеоперационной терапии будет рассказано в соответствующем разделе.

4.2. Результаты морфологического исследования

Почти половине пациентов ($n = 44$) выполнено срочное интраоперационное морфологическое исследование проксимального и дистального краев резекции (44,9%). В последние 10 лет это делаем рутинно. Негативный край резекции отмечен в 29 случаях (65,9%), что было подтверждено при плановом исследовании в 23 случаях (чувствительность – 79,3%).

У пятнадцати пациентов (22,7%) выявлены клетки аденокарциномы ($n=13$) или подозрительные в отношении рака ($n=2$). При плановом исследовании в одном случае

подозрение на наличие клеток аденокарциномы подтвердилось (50%). При указании на аденокарциному в крае резекции по криосрезам во всех случаях этот факт подтвержден при плановом исследовании (специфичность 100%).

Двенадцати пациентам выполнена ререзекция ввиду наличия аденокарциномы в крае резекции. В двух случаях для достижения радикализма выполнена резекция печени (первоначально была выполнена изолированная резекция протоков), в одном потребовалось в дополнение к гемигепатэктомии выполнить ПДР, остальным больным выполнена ререзекция протоков (n=9). Ререзекция не увеличила ни частоту осложнений (75% против 83,7%, $p=0,43$), ни частоту несостоятельности билиодигестивного анастомоза (25,0% против 38,4%, $p=0,53$). Также нет в разницы в риске развития осложнений III степени и выше (33,3% против 40,7%, $p=0,76$). 90-дневной летальности в этой группе не было, все умершие от послеоперационных осложнений были в группе без ререзекции (0 против 13,95%, $p=0,35$).

Частота R0 резекций в группе с применением срочного морфологического исследования составила 70,5% (n=31). При отсутствии срочного морфологического исследования (n=54) частота R0 резекций составила 64,8% (n=35). Отметим, что применение срочного исследования, которое оказалось ложно отрицательным у каждого пятого (20,7%), достоверно не увеличило частоту выполнения радикальных операций, $p=0,67$. Характеристика опухолевого процесса у больных ПО представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Характеристика опухолевого процесса у пациентов с перихиллярной опухолью, данные морфологического исследования

Характеристика	N=98 (100%)
Стадия заболевания по Бисмуту	
• I	8 (8,1%)
• II	5 (5,1%)
• IIIa	30 (30,6%)
• IIIb	24 (24,5%)
• IV	31 (31,6%)
Стадия T	
• T1	3 (3,1%)
• T2a	31 (31,6%)
• T2b	28 (28,6%)
• T3	20 (20,4%)
• T4	16 (16,3%)
Стадия N	
• N0	58 (59,2%)
• N+	40 (40,8%)

Стадия TNM	
• 1	3 (3,1%)
• 2	35 (35,7%)
• 3a/3b/3c	11 (11,2%)/11 (11,2%)/25 (25,5%)
• 4a	5 (5,1%)
• 4b	8 (8,2%)
Степень дифференцировки опухоли	
• Высокая	40 (40,8%)
• Умеренная	36 (36,7%)
• Низкая	13 (13,3%)
• Нет данных	9 (9,2%)
Периневральная инвазия	
• Есть	56 (57,1%)
• Нет	42 (32,8%)
Лимфоваскулярная инвазия	
• Нет	87 (88,8%)
• Есть	11 (11,2%)
Инвазия воротной вены и ее основных ветвей	
• Есть	29 (29,6%)
• Нет	69 (70,4%)
Радикальность операции	
• R0	66 (67,3%)
• R+	32 (32,6%)
Количество исследованных лимфатических узлов*	
• 0-5	29 (29,6%)
• 6 и более	67 (68,4%)

*У двух больных (2,0%) число удаленных лимфатических узлов неизвестно

При морфологическом исследовании дифференцировка опухоли в 9 случаях не указана (9,2%), у 40 диагностирована высокодифференцированная аденокарцинома (40,8%), у 36 (36,7%) – умеренно дифференцированная, у 13 (13,3%) – низко дифференцированная. У пациента, которому выполнена гемигепатэктомия в сочетании с ПДР, при плановом морфологическом исследовании выявлена опухоль ВЖП, представленная умеренно – и низкодифференцированной аденокарциномой с прорастанием жировой клетчатки, периневральным ростом, распространением на правый долевого проток. Также подтверждено распространение на интрапанкреатическую часть ОЖП. Регионарных метастазов не выявлено. В крае резекции левого долевого протока – без опухолевых клеток (R0).

Врастание в окружающие ткани отмечено у 86 больных (87,8%), чаще всего отмечена инвазия в паренхиму печени (45,9%, $n=45$). Инвазия в окружающую клетчатку определена у 23 (23,5%). Инвазия ВВ или ее долевых ветвей выявлена у 29 пациентов (29,6%), в том числе у 19 больных из числа 26 пациентов с резекцией ВВ (73,1% - истинная инвазия). Артериальная инвазия (на стороне поражения) отмечена у 9 (9,2%). В четырех случаях инвазия артерии и вены сочетались (4,1%).

Медиана удаленных ЛУ составила 8 (0-28). Поражение регионарных ЛУ выявлено у 40 (40,1%), из них до трех ЛУ включительно было поражено у 33 больных (33,7%), более трех – у 7 (7,1%). Отношение (медиана) пораженных ЛУ к удаленным (LNR) в группе пациентов с пораженными ЛУ составило 0,2 (0,04 – 1).

По Bismuth-Corlette I-II стадия установлена у 13 пациентов (13,3%), III стадия – у 54 (55,1%), IV стадия по Bismuth-Corlette – еще у 31 (31,6%).

I-II стадия по AJCC определена у 38 пациентов (38,78%). III стадия установлена в 47 случаях (47,96%), IVA стадия - у пяти (5,1%). Отдаленные метастазы выявлены у восьми пациентов (IVB стадия – 8,16%). В четырех случаях обнаружены метастазы в печени, у двух – поражение забрюшинных ЛУ, в двух – брюшины, в том числе – с поражением забрюшинного ЛУ ($n = 1$).

Радикальная резекция выполнена 66 (67,3%) пациентам. Более чем у половины пациентов наблюдалась ПНИ (56 пациентов, 57,1%), ЛВИ отмечена у 11 (11,2%) больных.

4.3. Непосредственные результаты предоперационной желчной декомпрессии

Декомпрессия билиарного дерева осуществлена 88 пациентам (89,8%), чаще всего (65,9%) применяли ЧЧХС ($n=58$), у восемнадцати больных на первом этапе осуществлено эндоскопическое вмешательство. Двенадцати пациентам выполнены интраоперационные дренирования, чаще всего – бужирование опухолевой стриктуры с наружным дренированием (12,5%, $n = 11$). В одном случае (1,1%) пациент поступил с ранее сформированным билиодигестивным анастомозом, в нашем отделении установлена ЧЧХС ввиду неэффективности сформированного анастомоза.

Осложнения встречались одинаково часто при сравнении антеградного и ретроградного способов дренирования (Таблица 19). При интраоперационных методах дренирования осложнения превысили 80%, отметим тенденцию к увеличению уровня осложнений, который оказался выше, чем в группе ЧЧХС ($p = 0,095$). Осложнения же III-IV степени встречались

достоверно чаще у больных с ретроградным (50,0%, $p=0,037$) и интраоперационным дренированием (63,6%, $p=0,0003$), чем при антеградном дренировании (22,4%).

Таблица 19 – 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				

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

ЧЧХС – чрескожная чреспечёночная холангиостомия

Стоит отметить, что шести (10,3%) пациентам в группе антеградного доступа потребовалось дополнительное чрескожное дренирование или редренирование ввиду осложнений или неэффективности первой процедуры. В группе больных с первоначальным ретроградным доступом чрескожные дренирования выполнены почти половине больных, разница достоверна (44,4%, $n = 8$, $p = 0,003$).

Перед операцией уровень общего билирубина составил 19,5 мкмоль/л (6-273 мкмоль/л).

4.4. Непосредственные результаты резекционного этапа при перихилярной опухоли

В общей группе пациентов медиана времени операции составила 290 мин (150-615 мин), кровопотери – 1500 мл (100-6000 мл). Гемотрансфузия понадобилась 54 пациентам (55,1%). Подробные данные указаны в таблице 20.

Таблица 20 – Непосредственные результаты резекции при перихилярной опухоли

Характеристика	N=98 (100%)
Длительность операции	
• До 4 ч	31 (31,6%)
• Более 4 ч	67 (68,4%)
Объем интраоперационной кровопотери	
• До 500 мл	19 (19,4%)
• От 500 мл включительно до 1000 мл	13 (13,3%)
• От 1000 мл включительно до 2000 мл	32 (32,7%)
• Более 2000 мл	34 (34,7%)

Частота послеоперационных осложнений (шкала Clavien-Dindo)	
• Степень 0	17 (17,3%)
• Степень 1-2	42 (42,9%)
• Степень 3-4	27 (27,6%)
• Степень 5	12 (12,2%)
Несостоятельность билиодигестивного анастомоза	
• Нет	62 (63,2%)
• Есть	36 (36,7%)
Стриктура билиодигестивного анастомоза	
• Нет	91 (92,8%)
• Есть	7 (7,2%)
Желчеистечение из печени	
• Нет	73 (74,5%)
• Истечение по дренажу	13 (13,3%)
• Билома	12 (12,2%)
Кровотечение (область операции)	
• Нет	89 (90,8%)
• Гематома (лечение консервативно)	4 (4,1%)
• Кровотечение	5 (5,1%)
Тромбоз воротной вены	
• Нет	91 (92,9%)
• Пристеночный	2 (2,0%)
• Тотальный	5 (5,1%)
Перитонит (не связанный с желчеистечением)	
• Нет	93 (94,9%)
• Да	5 (5,1%)
Пострезекционная печёночная недостаточность	
• Нет	79 (80,6%)
• Класс А	13 (13,3%)
• Класс В	1 (1,0%)
• Класс С	5 (5,1%)

Осложнения после резекции развились у 81 больного (82,7%), третьей степени и выше – у 39 (39,8%). Из осложнений преобладали билиарные: у 36 (36,7%) пациентов развилась несостоятельность гепатикоэнтероанастомоза (третьей степени и выше – у половины из них, $n = 18$), еще у 25 (25,5%) – желчеистечение из края резекции печени (у десяти – третьей степени и выше). Острая пострезекционная печёночная недостаточность развилась у 19 пациентов (19,4%) по критериям ISGLS, у пяти – класса С (5,1%). У пациента с гепатопанкреатодуоденальной резекцией отмечено желчеистечение (консервативная терапия). Также у этого пациента были

отмечены явления энцефалопатии, но формально остальные критерии не соответствовали пострезекционной печёночной недостаточности.

Внутрибрюшное кровотечение отмечено у пяти больных (5,1%), еще у четырех диагностированы гематомы (5,1%). 90-дневная летальность составила 12,2% (12 пациентов). Чаще всего причиной (41,7%, $n = 5$) летальных исходов служила несостоятельность билиодигестивного анастомоза с развитием в последующем сепсиса, полиорганной недостаточности, геморрагическими осложнениями на фоне коагулопатии. Два пациента (16,7%) умерли из-за некупированных гнойных осложнений в области операции без убедительных признаков несостоятельности БДА. Еще в пяти случаях развилась печёночная недостаточность (41,7%). У двух пациентов она носила классические черты пострезекционной печёночной недостаточности, в трех случаях функция печени была дополнительно скомпрометирована тромбозом воротной вены в области ее анастомоза. Отметим снижение послеоперационной 90-дневной летальности за последние 10 лет до 8,5% (5 летальных случаев из 59 оперированных) по сравнению с предыдущим временным интервалом – 17,9% (7 из 39), но в любом случае такие показатели не приносят удовлетворения, а разница в уровне летальности за сравниваемые периоды недостоверна ($p=0,2$).

В группе пациентов с более чем одним анастомозом с желчными протоками несостоятельность БДА развилась у 10 больных (33,3%), осложнения $\geq$ III степени – у 14 (46,7%). Летальность составила 13,3% ($n = 4$). В группе с одним БДА непосредственные результаты достоверно не отличались: несостоятельность БДА развилась у 26 (38,2%, $p = 0,820$), осложнения третьей степени и выше отмечены 25 (36,8%, $p = 0,379$), в 90-дневный период умерло 8 пациентов (11,8%, $p = 1,0$).

В группе пациентов с предварительной ЭВВ летальность составила 33,3% ($n = 2$ из 6). В обоих случаях причина смерти – печёночная недостаточность, но у одного из пациентов несостоятельность функции печени была вызвана тромбозом воротной вены в области сосудистого анастомоза. Отметим, что FRLV в одном случае составил 31%, в другом – 32%. Другими словами, у обоих пациентов с летальным исходом был достигнут требуемый объем ремнанта печени, принятый в нашем отделении на тот период времени (30%), но этого оказалось недостаточным. Еще у одного пациента в группе с предварительной портоинозной эмболизацией диагностирована ПРПН (А класс).

Анализ собственных результатов и данные литературных источников, в первую очередь японских, указывает на то, что при ПО для более безопасной резекции кандидатами на предоперационную портоинозную эмболизацию следует считать пациентов с FRLV не менее

40%. Это практически все пациенты с правосторонней локализацией опухоли без долевой атрофии [65].

Мы выделили следующие факторы, потенциально способные влиять на риск развития послеоперационных осложнений 3 и более степени по шкале Clavien-Dindo: возраст, пол, наличие вирусного гепатита, статус ECOG и ASA, наличие механической желтухи, стадия заболевания по Bismuth и TNM, стадия T, наличие пораженных регионарных лимфатических и отдалённых метастазов, наличие периневральной/лимфоваскулярной инвазии, инвазии воротной вены, удаление сегмента S1, длительность маневра Прингла при его наличии, радикальность операции, количество исследованных лимфатических узлов, резекция ВВ, длительность операции, объем интраоперационной кровопотери, переливание эритроцит-содержащих компонентов крови, проведение предоперационной ХТ/ФДТ, уровень онкомаркера СА19-9. Влияние данных факторов на риск развития осложнений оценивалось с помощью однофакторного регрессионного анализа (Таблица 21).

Таблица 21 - Влияние факторов на риск развития осложнений третьей степени и более у пациентов с перихиллярной опухолью – однофакторный регрессионный анализ

Фактор	P	ОР	95%ДИ
Возраст	0,720	1,007	0,970-1,045
Женский пол	0,462	1,358	0,601-3,068
Наличие вирусного гепатита	0,311	2,235	0,472-10,595
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	0,865	1,225	0,432-2,202
ECOG 3 степени и более	0,147	2,484	0,727-8,491
ASA3-4	0,911	0,951	0,389-2,320
Индекс коморбидности Чарлсона ≥ 3	0,942	0,964	0,357-2,602
Наличие механической желтухи	0,984	0,982	0,156-6,196
ЧЧХС для билиарной декомпрессии*	0,996	1,002	0,435-2,310
Обширная резекция печени	0,036	9,250	1,150-74,381
Стадия T3-4	0,001	4,518	1,876-10,881
Стадия N+	0,525	0,763	0,331-1,756
Стадия M1	0,146	0,205	0,024-1,734
Стадия 3-4 по классификации TNM	0,246	1,657	0,706-3,890
Наличие периневральной инвазии	0,378	0,691	0,303-1,572
Наличие лимфоваскулярной инвазии	0,411	0,557	0,138-2,247
Наличие инвазии крупных ветвей ВВ	0,003	4,009	1,609-9,987
Удаление сегмента S1	0,800	1,111	0,493-2,506
Длительность маневра Прингла	0,904	0,996	0,929-1,067
Резекция в объеме R1-2	0,534	0,757	0,314-1,823
Удалено ≥ 6 лимфатических узлов **	0,186	0,558	0,234-1,32

Продолжение таблицы 21

Резекция воротной вены	0,007	3,636	1,426-9,270
Длительность операции	0,119	1,004	0,999-1,008
Объем кровопотери	0,277	1,000	1,000-1,000
Переливание эритроцитов	0,391	1,434	0,629-3,271
Предоперационная ХТ/ФДТ	0,563	1,629	0,311-8,520

ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ВВ – воротная вена, ХТ – химиотерапия, ФДТ – фотодинамическая терапия, ЧЧХС – чрескожная чреспечёночная холангиостомия

* в качестве первой желчеотводящей процедуры

**у двух пациентов число удаленных лимфатических узлов неизвестно

По результатам проведенного нами однофакторного анализа, при ПО достоверное влияние на частоту развития осложнений 3 и более степени по шкале Clavien-Dindo имели следующие факторы: обширная резекция печени с резекцией ВЖП против изолированной резекции ВЖП (ОР 9,250; 95%ДИ 1,150-74,381; $p=0,036$), стадия Т3-4 (ОР 4,518; 95%ДИ 1,876-10,881; $p=0,001$), наличие инвазии воротной вены и ее основных ветвей (ОР 4,009; 95%ДИ 1,609-9,987; $p=0,003$), резекция воротной вены (ОР 3,636; 95%ДИ 1,426-9,270; $p=0,007$). Нами был проведен многофакторный анализ с включением параметров, показавших достоверное влияние на риск развития клинически значимых осложнений в однофакторном анализе. Данные многофакторного анализа представлены в таблице 22, из которой следует, что независимое достоверное влияние на риск развития клинически значимых осложнений ни одного из изучаемых параметров не сохранялось.

Таблица 22 – Влияние факторов на риск развития клинически значимых осложнений у больных с перихилярной опухолью – многофакторный регрессионный анализ

Фактор	р	ОР	95% ДИ
Обширная резекция печени	0,206	4,197	0,455-38,753
Стадия Т3-4	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

Более детально, по ряду дополнительных параметров, осуществлено сравнение непосредственных результатов в зависимости от вида операции: резекция печени с резекцией ВЖП без портовенозной резекции, резекция печени с резекцией ВЖП и резекцией ВВ, и изолированная резекция ВЖП без резекции печени (Таблица 23).

Не выявлено достоверного отличия в достижении радикализма ни в группе с резекцией печени без сосудистой резекции (63,9%), ни в группе с резекцией вены (76,9%), ни в группе с изолированной резекцией желчных протоков, $p > 0,05$. При сравнении результатов обширной резекции печени с или без сосудистой резекции отмечено достоверное увеличение риска развития осложнений III степени и более в группе сосудистых резекций ($p = 0,035$), а также тромбоз ВВ – по сути, венозного анастомоза ($p = 0,0001$). На остальные показатели резекция ВВ в группе резекций печени влияния не оказала.

Таблица 23 – 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
ПППН (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; ПППН – 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

Что вполне ожидаемо, изолированная резекция ВЖП сопровождалась меньшей кровопотерей, чем обширная 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 $p = 0,0003$). Снижение частоты осложнений $\geq$ III ст значима при сравнении с группой с сосудистыми резекциями ($p = 0,004$). При сравнении группы резекции ВЖП с группой обширных резекций печени, но без резекции ВВ, отметим тенденцию к увеличению частоты осложнений $\geq$ III степени в последней группе (36,1% против

9,1%, $p = 0,09$). Гемотрансфузии требовалась реже в группе резекций ВЖП как при сравнении с группой резекций печени в сочетании с сосудистыми резекциями ($p = 0,013$), так и при сравнении с группой без портальной резекции ($p = 0,02$). Частота печёночной недостаточности, несмотря на ее отсутствие в группе резекций ВЖП, достоверно не отличалась от частоты ПРПН в группе с резекцией печени без сосудистой резекции ($p = 0,2$). При сопоставлении группы пациентов, которым выполнена изолированная резекция ВЖП с группой больных с резекцией протоков, печени и сосудов наметился тренд к увеличению частоты развития ПРПН при наличии вмешательства на сосудах, $p=0,076$. Послеоперационная 90-дневная летальность достоверно не отличалась ни в одной из групп ($p > 0,5$), несмотря на ее отсутствие после изолированных резекций ВЖП ($p = 0,585$ при сравнении с группой обширной резекции печени без резекции ВВ и $p = 0,295$ в сравнении с группой с резекцией ВВ). Также, несмотря на двукратное увеличение летальности в группе сосудистых резекций по сравнению с группой обширных резекций печени без портовоенозной резекции, разница была недостоверна, $p = 0,33$.

Также изучены непосредственные результаты в группе больных, которым выполнена обширная резекция печени, в зависимости от стороны вмешательства. В группе больных ($n = 87$) с резекцией печени 52 пациентам (59,8%) выполнена правосторонняя гемигепатэктомия, 19 пациентам потребовалась резекция ВВ (36,5%), радикальная резекция выполнена 36 пациентам (69,2%). Осложнения отмечены у 49 (94,2%). Несостоятельность БДА выявлена у 21 (40,4%), желчеистечение из края резекции печени – у 15 (28,2%). осложнения третьей степени и более – у 24 (46,2%). ПРПН выявлена у 15 (28,2%), летальный исход отмечен в 10 случаях (19,2%).

В 35 случаях осуществлена обширная резекция левой доли печени, у семи пациентов потребовалась резекция ВВ (20,0%, $p = 0,151$). R0 резекция выполнена в 25 случаях (71,4%, $p = 1,0$). Осложнения развились у 28 больных (80,0%, $p = 0,082$). Несостоятельность БДА отмечена у 15 (42,9%, $p = 0,828$), желчеистечение из края резекции печени – у 8 больных (22,9%, $p = 0,624$). ПРПН отмечена у четырех (11,4%, $p = 0,067$). Осложнения третьей степени и выше развились у 14 больных (40,0%, $p = 0,661$). Два пациента умерло после левосторонней резекции печени (5,7%, $p = 0,112$).

Резюмируя, можно сказать что в обеих группах одинаково часто выполнялись радикальные операции и осуществлялись сосудистые резекции (отмечена статистически незначимая ассоциация к увеличению частоты сосудистых резекций в группе правосторонних резекций). При этом отметим, что при правосторонней гемигепатэктомии выявлена тенденция к увеличению частоты осложнений ($p = 0,0828$), а также риску ПРПН ($p = 0,067$). И, несмотря на отсутствие достоверной разницы, $p = 0,112$, следует указать на более чем трехкратное

увеличение частоты летального исхода после правосторонней гемигепатэктомии (19,2% против 5,7%).

Вмешательство на первом сегменте ($n=51$) не увеличило уровень значимых послеоперационных осложнений (43,1% против 59,6%, $p=0,53$), а также не повлекло увеличения частоты летальных случаев (9,8% против 14,9%, $p=0,76$). При этом отмечено увеличение частоты выполнения R0 резекции в этой группе, но разница незначима – отметим лишь статистически незначимую ассоциацию (76,5% против 61,7%, $p = 0,129$).

Ранее, в таблице 21, было отмечено, что ЧЧХС ($n = 58$) в качестве первоначального метода билиарного дренирования на риск развития пострезекционных осложнений III степени и более не повлияла (ОР 1,002; 95%ДИ 0,435-2,310; $p=0,996$). Так как у ряда пациентов осуществлена конверсия с эндоскопического ретроградного или интраоперационного дренирования на антеградный чрескожный, дополнительно осуществлена оценка непосредственных результатов резекционного этапа в зависимости от окончательного метода декомпрессии перед основным вмешательством (Таблица 24). В группу с ЧЧХС ($n = 70$) были включены пациенты с изначальным антеградным доступом ($n = 58$) и больные с ретроградным доступом, но которым потребовалось ЧЧХС для коррекции осложнений ($n = 8$). Кроме того, в группу с ЧЧХС включено четыре пациента с первоначальным интраоперационным дренированием, которым на первом этапе осуществлено или бужирование опухолевой стриктуры с последующим наружным дренированием ($n = 3$), или сформирован холецистоэнтероанастомоз ($n = 1$). Группа без ЧЧХС и без бужирования – пациенты с эндоскопическим дренированием ($n = 10$), или без предоперационного дренирования ($n = 10$).

Достоверной разницы в осложнениях не было выявлено ни в одной группе (Таблица 24). Отметим, что наличие холангиостомического дренажа не увеличило ни риска несостоятельности БДА, ни риска ПРПН, ни летального исхода. Обращает на себя внимание высокая летальность в группе с интраоперационным бужированием - 25,0% ($n = 2$), причем, разница недостоверна, $p = 0,229$ в сравнении с группой ЧЧХС и $p = 0,606$ при сравнении с группой больных, которым декомпрессия не выполнялась, или была осуществлена эндоскопическим путем. Нельзя не обратить внимание, что в группе предоперационного эндоскопического дренирования, которым в последующем не была выполнена ЧЧХС, летальность после резекции составила 30% ($n = 3$ из 10), что в три раза выше, чем в группе пациентов, которым выполнена ЧЧХС на том или ином этапе, разница отмечена в виде статистически незначимой ассоциации (10,0%, $n = 7$ из 70, $p = 0,106$). Также отметим отсутствие послеоперационной летальности в группе без дренирования ($n = 10$). Впрочем, разница недостоверна ни при сравнении с группой ЧЧХС ($p = 0,58$), ни при сравнении с

пациентами с эндоскопическим дренированием ($p = 0,211$). Небольшое число случаев, отсутствие признаков холангита и невысокое значение уровня билирубина до операции у пациентов в этой группе не позволяют уверенно отказаться от рутинного дренирования у больных с ПО, осложненных механической желтухой.

Таблица 24 – 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 $\geq$ 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

Изучены непосредственные результаты (осложнения и летальность) резекционного этапа в зависимости от объема выполненной лимфодиссекции. Ранее при регрессионном анализе (Таблица 21) было показано, что в группе лимфодиссекции с удалением 6 ЛУ и более риск осложнений $\geq$ III степени был даже несколько ниже, ОР = 0,558, но разница недостоверна, $p = 0,186$, 95%ДИ пересекает единицу (0,234-1,32). В таблице 25 отображены результаты более детального анализа результатов в зависимости от объема вмешательства на лимфатических узлах. При этом отмечено, что при осуществлении более адекватной лимфодиссекции с удалением шести ЛУ и более ($n = 67$) не отмечено ни увеличения осложнений (83,6% против 79,3%, $p = 0,771$), ни осложнений III степени и более (38,8% против 41,4%, $p = 0,823$). Частота панкреатита не отличалась в изучаемых группах ($p = 0,428$), панкреонекроз был только в группе с менее обширной лимфодиссекцией (3,4%, $n = 1$). Уровень летальности оказался даже ниже, но

разница недостоверна ($p = 0,494$). Лимфодиссекция с удалением восьми ЛУ и более также не сопровождалась увеличением числа осложнений, осложнений третьей степени и более по сравнению с лимфодиссекцией с удалением менее шести ЛУ, уровень летальности был несколько ниже в группе более обширной лимфодиссекции, разница недостоверна (12,2% против 17,2%, $p = 0,738$).

Таблица 25 – Непосредственные результаты хирургического этапа при перихилярной опухоли в зависимости от объема лимфодиссекции

Параметр	Лимфодиссекция с удалением			p
	≥ 8 ЛУ, 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 $\geq$ 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 указана при сравнении первой и третьей группы, нижнее значение – при сравнении второй и третьей группы.

4.5. Анализ отдалённых результатов хирургического и комбинированного лечения при перихилярной опухоли. Факторы прогноза

У пациента после гепатопанкреатодуоденальной резекции через 31 месяц после операции выявлено прогрессирование в виде метастазов в забрюшинных лимфатических узлах, также отмечен рост СА 19-9 до 900 Ед/мл (до операции уровень маркера составлял 1890 Ед/мл, после резекции – 6 Ед/мл). Пациент прожил 43 месяца от операции.

Судьба двух пациентов неизвестна, они были исключены из анализа отдалённых результатов. Трехлетняя ОВ в общей группе прослеженных больных ($n = 96$), включая умерших в 90-дневный период после операции, составила 26,3%, пятилетняя – 22,4%, медиана ОВ – 24 месяца (Рисунок 59А). При исключении из анализа результатов умерших от

послеоперационных осложнений пациентов пятилетняя выживаемость оставшихся 84 больных составила 24,9%, медиана ОВ – 28 месяцев (Рисунок 59Б).

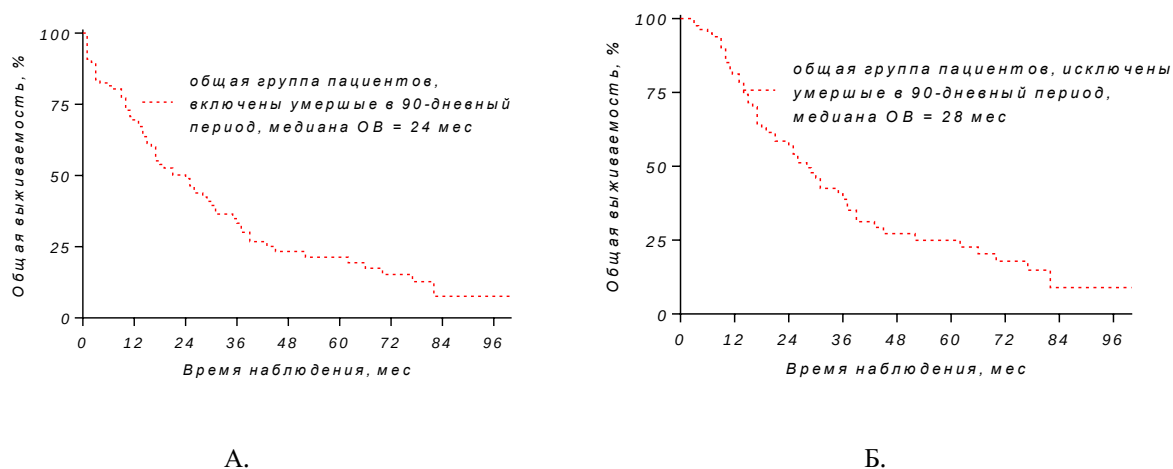
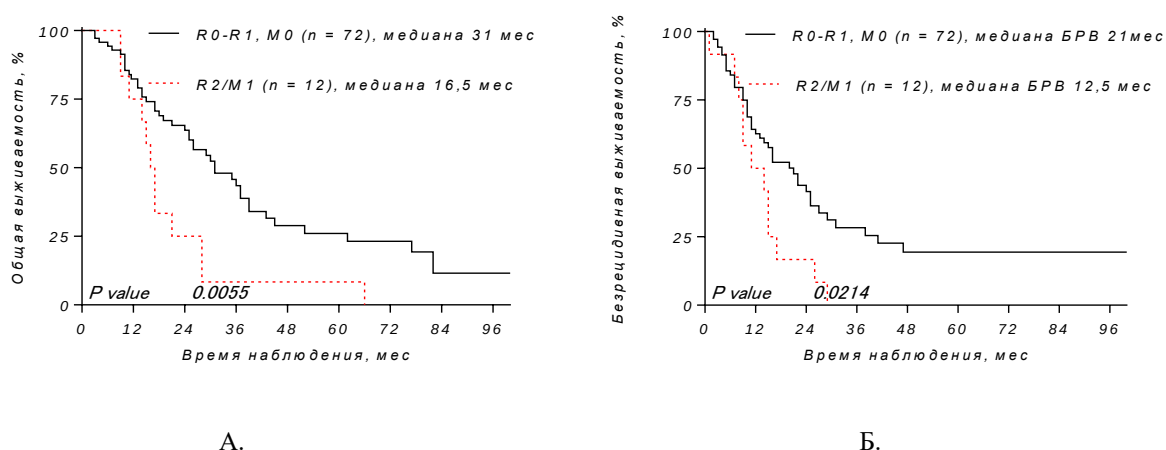


Рисунок 59 – Общая выживаемость среди всех прослеженных пациентов ($n = 96$), оперированных по поводу перихилярной опухоли (А) и после исключения из анализа 12 пациентов, не переживших 90-дневный период (Б)

Результаты лечения пациентов с R2 резекцией и/или с наличием отдалённых метастазов ($n = 12$) предсказуемо оказались достоверно хуже, чем при R0-R1 резекции и отсутствии отдалённых проявлений заболевания ($n=72$), медиана ОВ составила 16,5 месяцев против 31 месяцев, $p=0,0055$ (Рисунок 60). Однако стоит отметить в этой группе наличие пятилетней ОВ – 8,3%. Медиана времени до прогрессирования/развития рецидива также оказалась ниже в группе R2 резекций и/или при наличии отдалённых проявлений заболевания (M1) – 12,5 месяцев против 21, $p=0,021$.



Основная группа - больные с M0 статусом в сочетании с R0-R1 резекцией ($n = 72$). Группа сравнения – пациенты с M1 статусом и/или R2 резекцией ($n = 12$)

Рисунок 60 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при перихилярной опухоли в зависимости от радикализма/наличия отдалённых метастазов

Группа пациентов ($n = 72$), которые пережили 90-дневный послеоперационный период, без отдалённых проявлений заболевания, которым выполнена R0-R1 резекция, послужили материалом для анализа отдалённых результатов и определения факторов прогноза.

Не выявлено влияния пола на отдалённые результаты, медиана ОВ составила 31 месяц у мужчин и 26 – среди женщин, $p = 0,634$, медиана БРВ достигла 24 месяца в группе мужчин и 16 – в группе женщин, $p = 0,538$ (Рисунок 61).

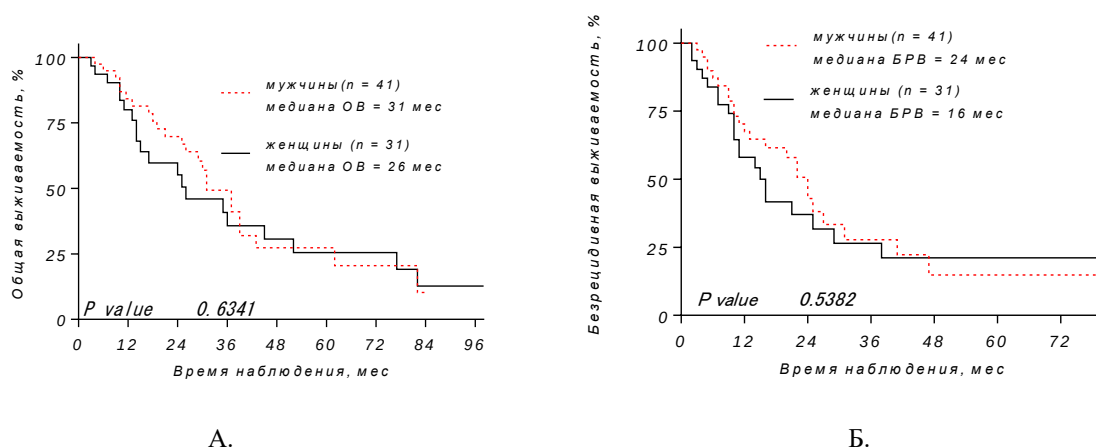


Рисунок 61 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при перихилярной опухоли в зависимости от пола

Также не выявлено достоверного ухудшения отдалённых результатов в группе пациентов 65 лет и старше (Рисунок 62), медиана ОВ составила 37 месяцев, медиана БРВ – 22 месяца, показатели значимо не отличались от аналогичных в группе более молодых пациентов, где медиана ОВ составила 31 месяц ($p = 0,547$), а медиана БРВ – 20 месяцев ($p = 0,940$).

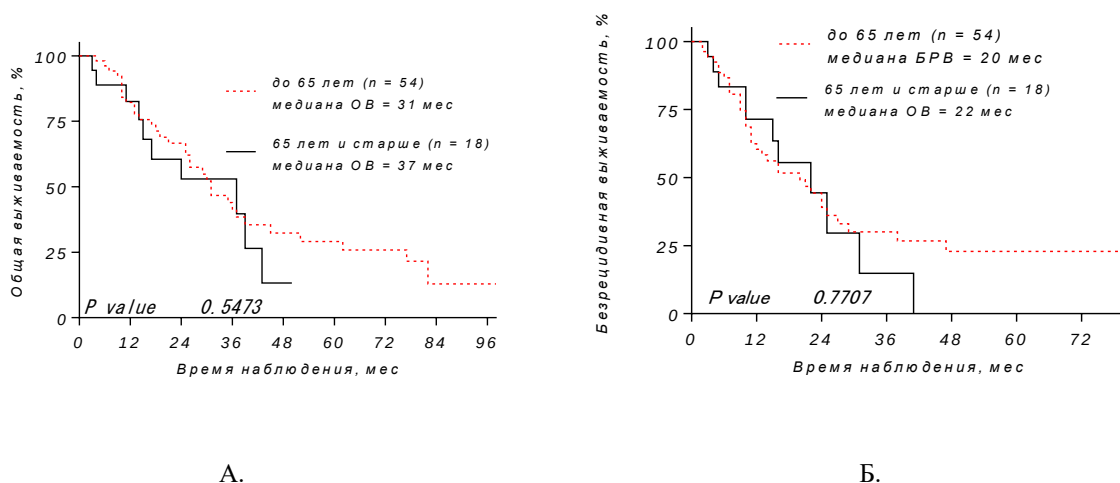


Рисунок 62 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при перихилярной опухоли в зависимости от возраста

Не повлиял на отдалённые результаты статус пациентов по шкале американского общества анестезиологов ASA, медиана ОВ составила 31 месяц при ASA I-II против 35 месяцев при ASA>II, $p = 0,458$. Медиана БРВ составила 20 месяцев при ASA менее III против 22 месяцев при ASA III и более, $p = 0,271$ (Рисунок 63).

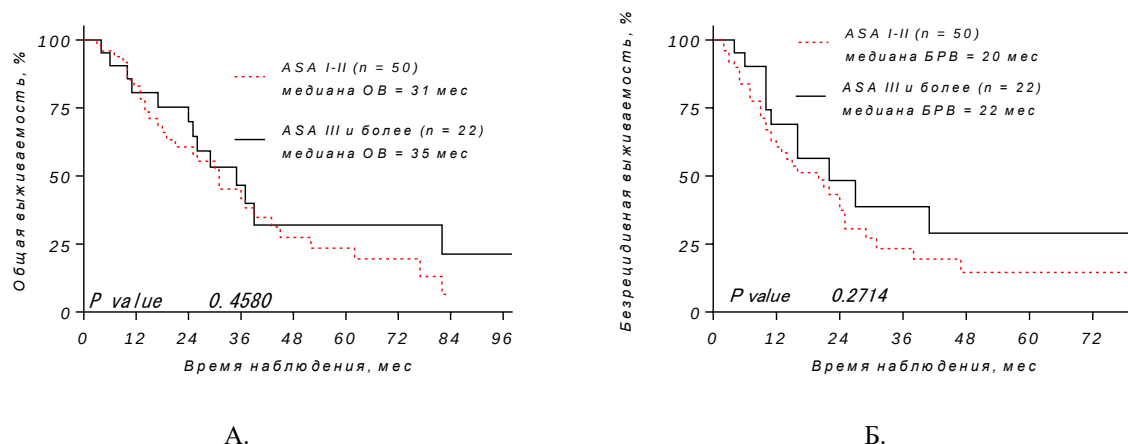


Рисунок 63 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при перихилярной опухоли в зависимости от статуса ASA

ИМТ ≥ 30 не повлиял ни на ОВ (медиана ОВ = 27,5 месяцев против 35, $p = 0,869$), ни на БРВ (медиана БРВ = 20,5 месяцев против 21, $p = 0,955$, Рисунок 64).

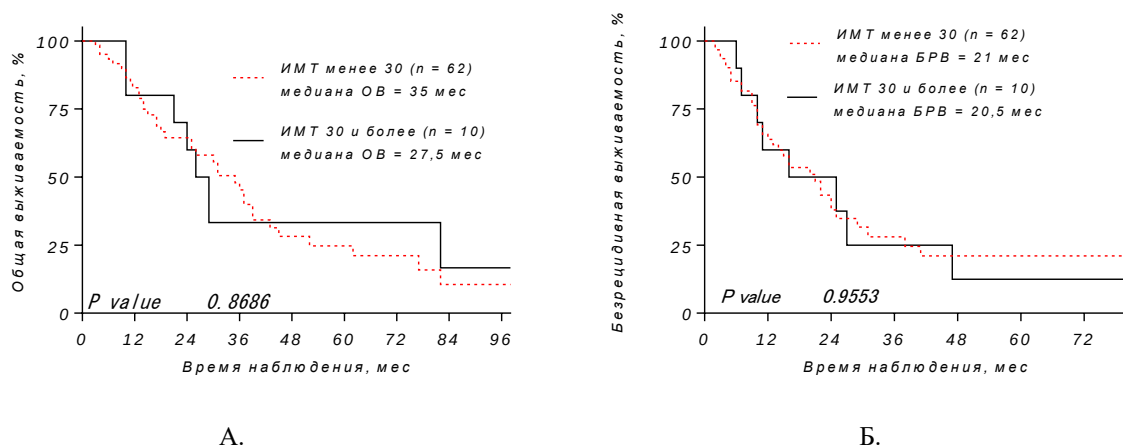


Рисунок 64 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при перихилярной опухоли в зависимости от индекса массы тела (ИМТ)

Достоверного влияния на отдалённые результаты функциональный статус (Рисунок 65) не оказал, отметим небольшое количество пациентов, у которых не было бы признаков

заболевания или они не влияли на активность пациентов ($n = 9$). Медиана ОВ не достигнута в группе больных с ECOG 0-1 против 31 месяца в группе с ECOG более 1, $p = 0,923$. Медиана БРВ также не достигнута в группе пациентов с ECOG 0-1 против 21 месяца в группе больных с ECOG два и более, $p = 0,393$ (Рисунок 65).

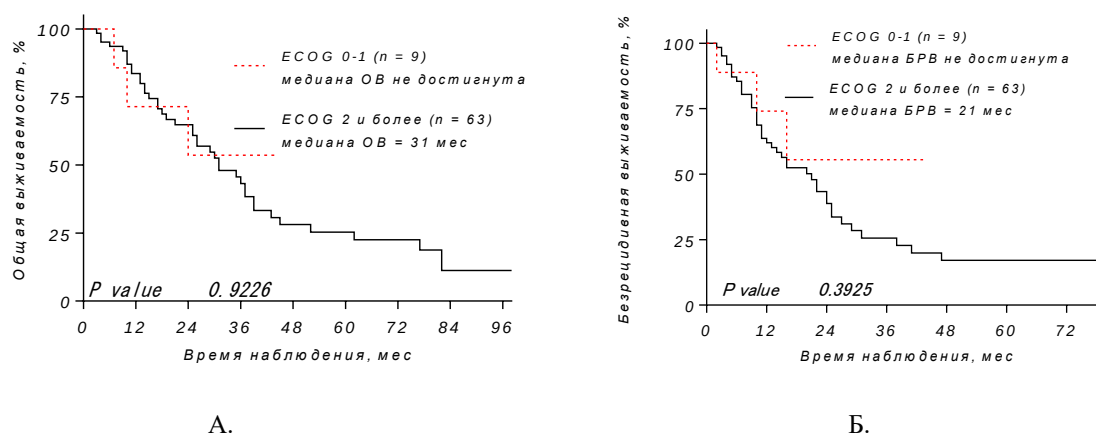


Рисунок 65 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при перихилярной опухоли в зависимости от статуса ECOG

Значение индекса коморбидности < 3 или ≥ 3 не повлияло ни на ОВ (медиана ОВ составила 31 месяц в обеих группах, $p = 0,779$), ни на БРВ (медиана 21 месяц против 16, соответственно, $p = 0,602$) при изучении отдалённых результатов при ПО (Рисунок 66).

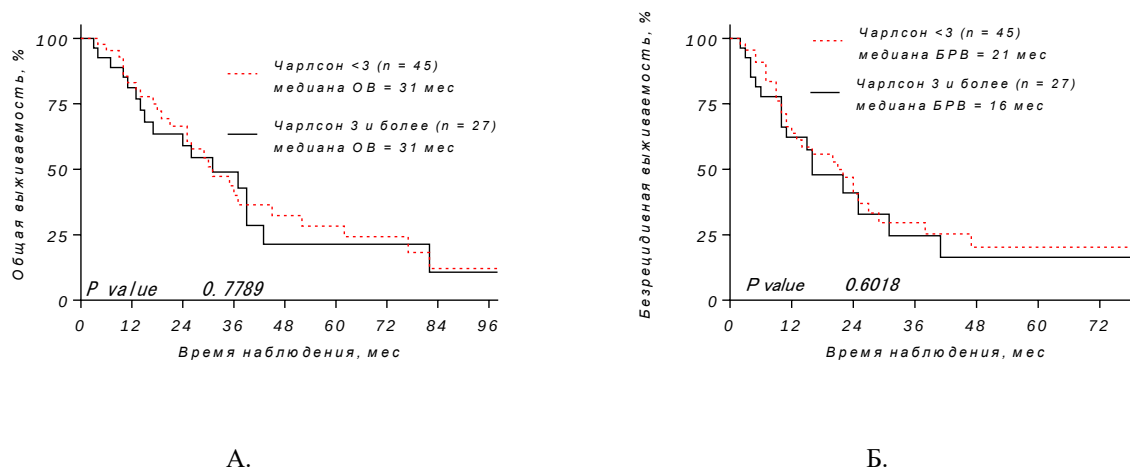
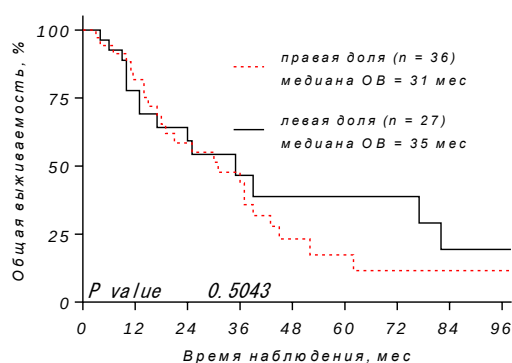
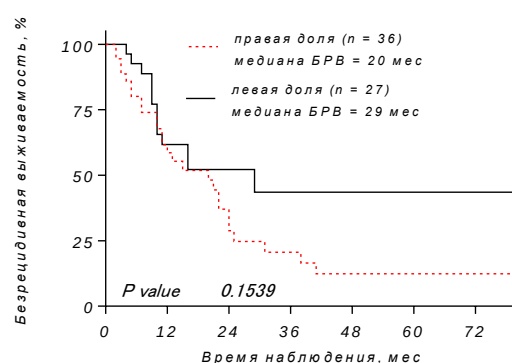


Рисунок 66 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при перихилярной опухоли в зависимости от индекса коморбидности

Отметим, что в группе больных с обширной резекцией печени при выполнении левосторонней гемигепатэктомии была несколько выше медиана ОВ (35 месяцев против 31, $p = 0,504$), чем при выполнении правосторонней гемигепатэктомии, но разница статистически незначима. Также при левосторонней локализации выше была медиана БРВ (29 месяцев против 20, $p = 0,154$), но разница в БРВ, как и в ОВ, оказалась недостоверна (Рисунок 67).



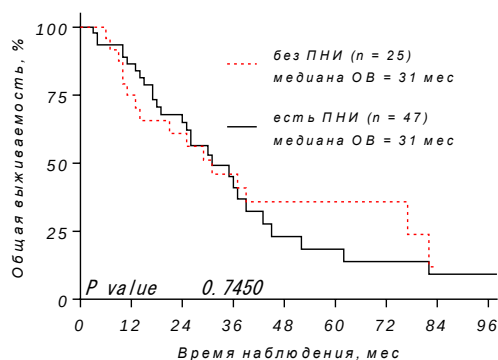
А.



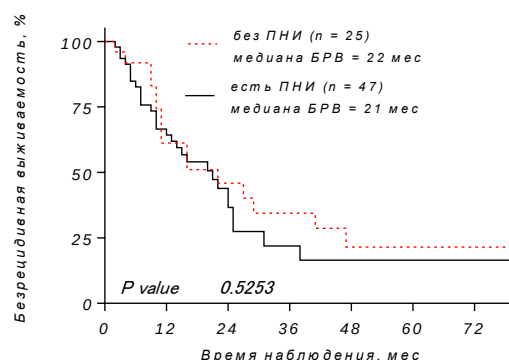
Б.

Рисунок 67 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при перихилярной опухоли в зависимости от стороны удаленной доли печени (только в группе обширных резекций печени)

Наличие ПНИ (Рисунок 68) не отразилось на отдалённых результатах, медиана ОВ составила 31 месяц как при ее наличии, так и при отсутствии, $p = 0,745$. Медиана БРВ составила 22 месяца при отсутствии перинеуральной инвазии и 21 месяц – при ее наличии, $p = 0,52$.



А.



Б.

Рисунок 68 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при перихилярной опухоли в зависимости от наличия перинеуральной инвазии (ПНИ)

Наличие лимфоваскулярной инвазии (Рисунок 69) также не ухудшило прогноз заболевания, отметим, что при ее наличии медиана ОВ составила 43 месяца, что выше, чем при ее отсутствии (30 месяцев), но разница недостоверна. Медиана БРВ при наличии лимфоваскулярной инвазии составила 31 месяц против 21 месяца при ее отсутствии, $p = 0,323$.

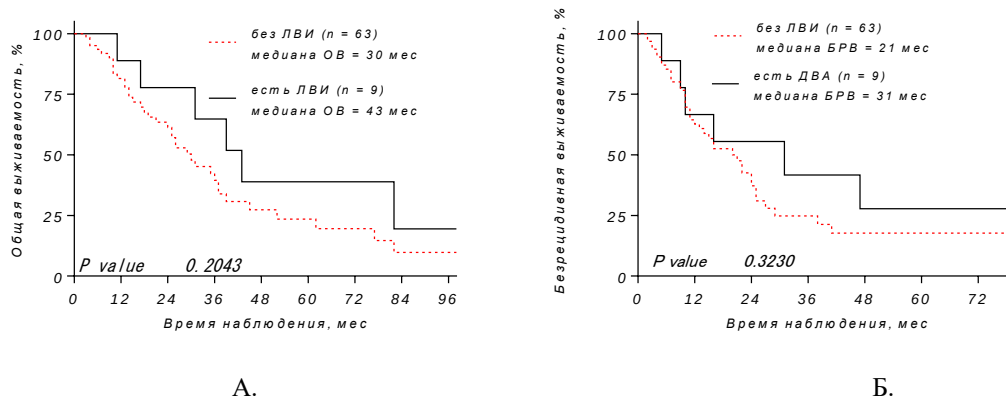
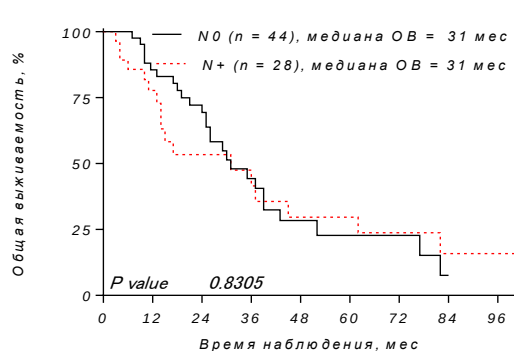


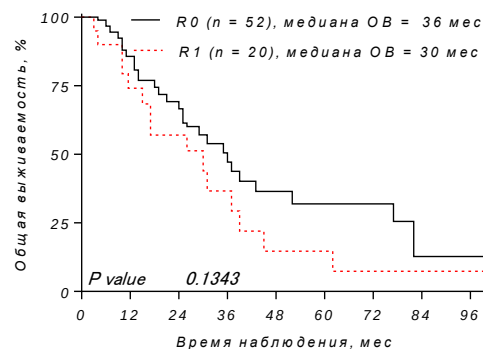
Рисунок 65 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при перихилярной опухоли в зависимости от наличия лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ)

В отличие от макроскопически нерадикальной операции и отдалённых метастазов, микроскопически нерадикальная операция ($n = 20$) и поражение регионарных ЛУ ($n = 28$) значительно не ухудшили отдалённые результаты.

На Рисунке 70А отражены кривые ОВ в зависимости от наличия лимфогенных метастазов. Медиана ОВ при положительных регионарных ЛУ не отличалась от медианы ОВ при их отсутствии (31 месяц, $p = 0,831$). На рисунке 70Б графически отражена ОВ в зависимости от статуса края резекции – R0 или R1. Медиана ОВ составила 36 месяцев при R0 резекции против 30 месяцев при R1 ($p = 0,134$). Отметим, что если при сравнении статуса «N» кривые ОВ после двух с половиной лет наблюдения практически идентичны (Рисунок 70А), то кривые ОВ в зависимости от наличия комплексов аденокарциномы (Рисунок 70В) в крае резекции расходятся сразу, и, возможно, небольшое число пациентов с R1 резекцией не позволило убедительно определить этот фактор в качестве прогностического. Также не отмечено достоверного влияния этих факторов на БРВ. Медиана БРВ составила 22 месяца при N0 против 16 месяцев при наличии регионарных метастазов, $p = 0,964$. При сравнении БРВ между группами R0 и R1 отметим статистически незначимую ассоциацию в ухудшении БРВ в группе R1, медиана БРВ достигла 24 месяцев при R0 резекции против 14, $p = 0,229$.



А.



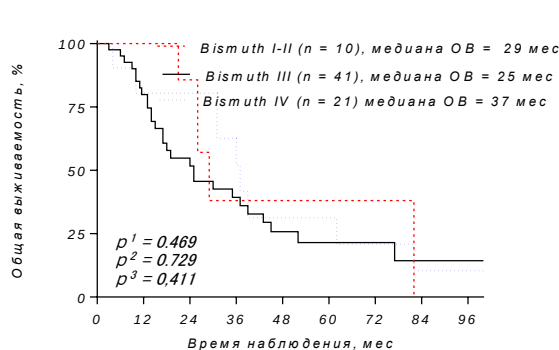
Б.

N⁺ - пациенты с регионарными метастазами, n = 24

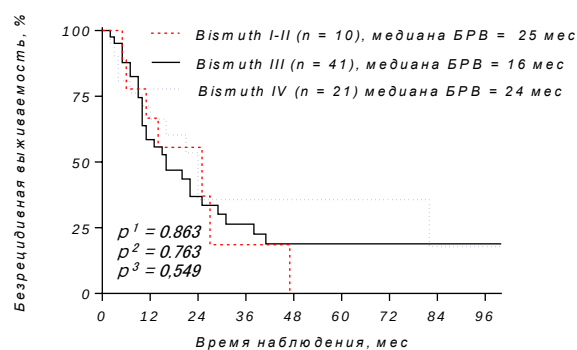
R1 – пациенты с микроскопически нерадикальной резекцией, n = 20

Рисунок 70 – Общая выживаемость в зависимости от наличия лимфогенных метастазов (А) и от микроскопического статуса края резекции (Б) при перихилярной опухоли

Стадия по Bismuth–Corlette 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, что при Bismuth IV медиана ОВ достигла 37 месяцев (Рисунок 71А).



А.



Б.

Значение p^1 – между Bismuth I-II против Bismuth III

p^2 – между Bismuth I-II против Bismuth IV

p^3 – между Bismuth III против Bismuth IV

Рисунок 71 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при перихилярной опухоли в зависимости от стадии заболевания (по Bismuth–Corlette)

Также не отмечено влияния стадии по TNM классификации (AJCC в восьмой редакции) на отдалённые результаты. Медиана ОВ составила 31 месяц как в группе с I-II стадией, так и со

II-IVA стадией ($p = 0,97$), медиана БРВ достигла 22 месяцев в первой группе (I-II стадия по AJCC) против 16 месяцев, $p = 0,83$ (Рисунок 72).

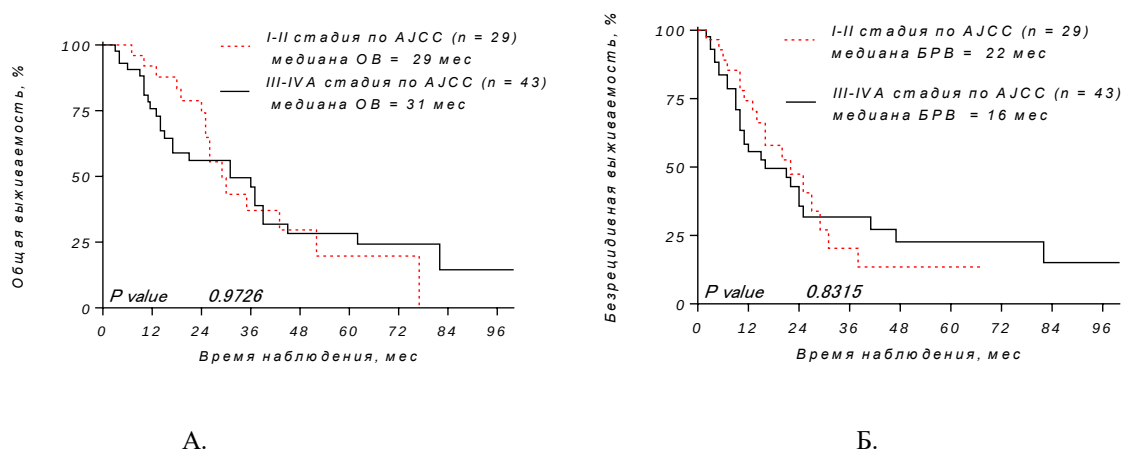
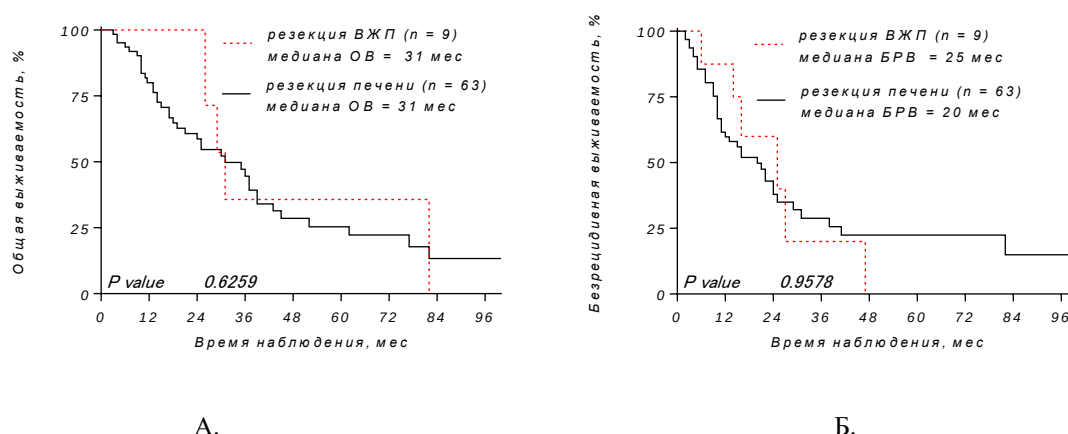


Рисунок 72 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при перихилярной опухоли в зависимости от стадии заболевания (TNM классификация)

Ранее в работе уже было отмечено, что при изолированной резекции ВЖП не выявлено увеличения доли нерадикальных операций по сравнению с группой больных, которым выполнена резекция печени с резекцией ВЖП. Также изолированная резекция ВЖП не ухудшила отдалённые результаты: медиана ОВ достигла 31 месяца в обеих группах, $p = 0,626$. Медиана БРВ оказалась несколько ниже в группе изолированных резекций ВЖП (20 месяцев против 25 в группе с резекцией печени), но разница не значима, $p = 0,958$ (Рисунок 73).



ВЖП – внепечёчные желчные протоки

Рисунок 73 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при перихилярной опухоли в зависимости от объема операции

При высокодифференцированной опухоли медиана ОВ достигла 26 месяцев, при умеренно- и низкодифференцированной – 36 и 39 месяцев, разница между группами статистически незначима, $p = 0,736$ (Рисунок 74А). При неизвестном статусе дифференцировки ($n = 6$) медиана ОВ составила 10 месяцев. БРВ также не зависела от дифференцировки (Рисунок 74Б), медиана БРВ составила 20 месяцев при высокодифференцированных опухолях, 22 месяца – при умереннодифференцированном раке и 31 месяц – при низкодифференцированном, $p = 0,838$.

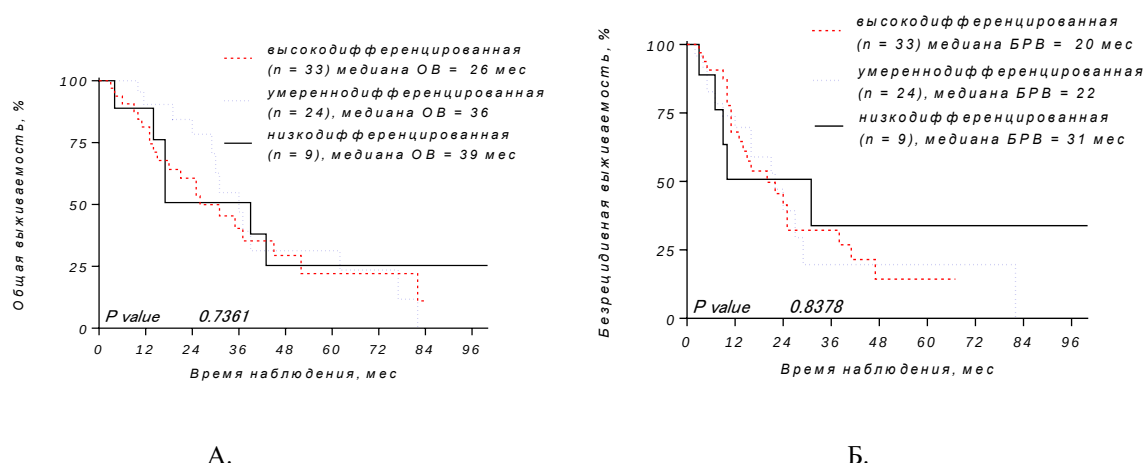


Рисунок 74 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при перихилярной опухоли в зависимости от дифференцировки опухоли

Как уже упоминалось выше, портовонозная резекция нами выполнялась при наличии веского подозрения на инвазию ВВ. Согласно нашим данным, необходимость резекции ВВ не повлияла на ОВ – медиана ОВ составила 31 месяц против 36 месяцев в группе без сосудистой резекции, $p = 0,416$. Обратим внимание, что в этой группе в настоящее время нет пятилетней ОВ (Рисунок 75). При сравнении БРВ между группами с сосудистыми резекциями (медиана БРВ = 20 месяцев) и без резекции ВВ (медиана БРВ = 21 месяц) достоверной разницы также не выявлено ($p = 0,92$).

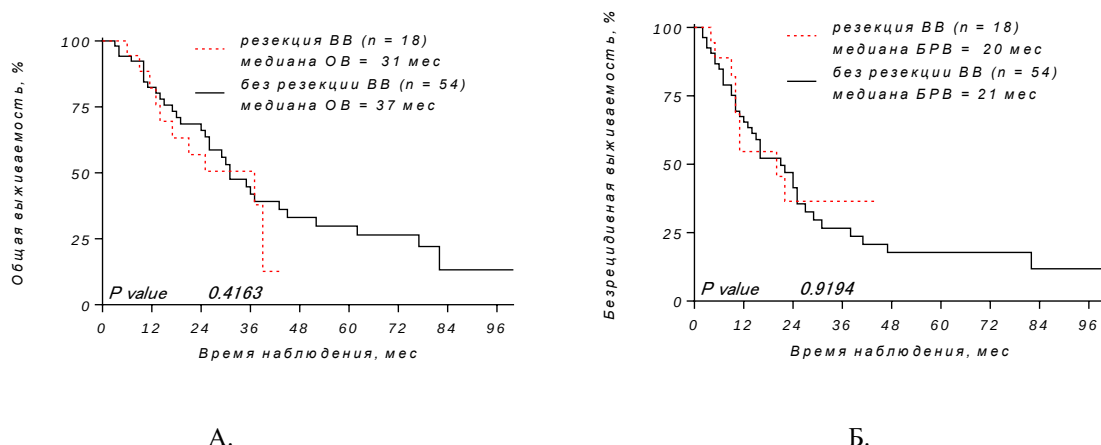


Рисунок 75 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при перихилярной опухоли в зависимости от необходимости резекции воротной вены

Выявленная при патоморфологическом исследовании сосудистая инвазия также значительно не ухудшила ОВ, несмотря на то что медиана ОВ при ее наличии составила 25 месяцев против 35 месяцев, $p = 0,314$ (Рисунок 76А). Медиана БРВ составила 12 месяцев при наличии сосудистой инвазии против 22 месяцев при ее отсутствии, $p = 0,25$. Дополнительно проанализировано влияние артериальной инвазии на отдалённые результаты – медиана ОВ оказалась даже выше (39 месяцев против 31 месяца, $p = 0,745$) при ее наличии, но разница не значима (Рисунок 76Б). Также артериальная инвазия не отразилась на БРВ ($p = 0,37$).

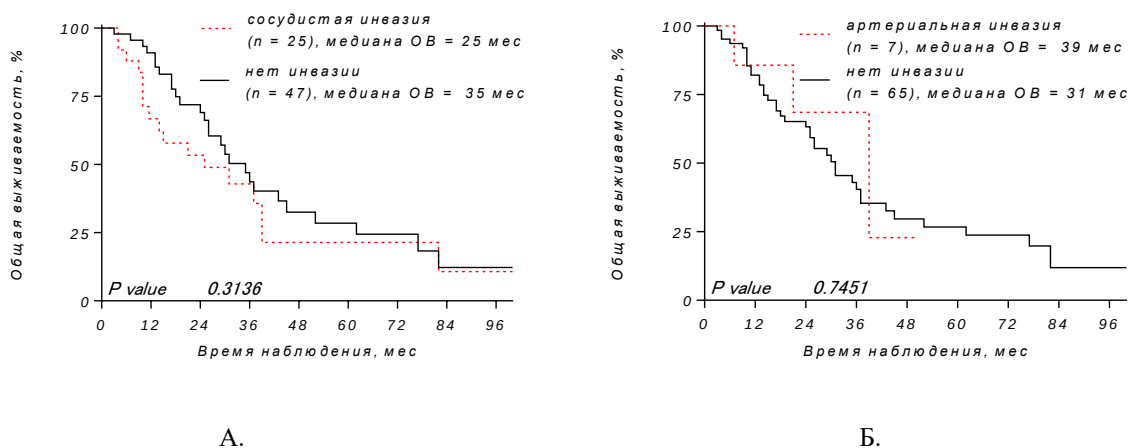
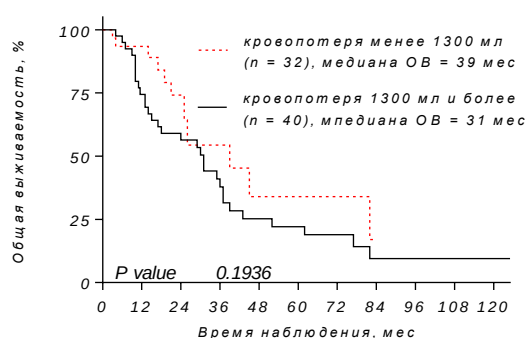


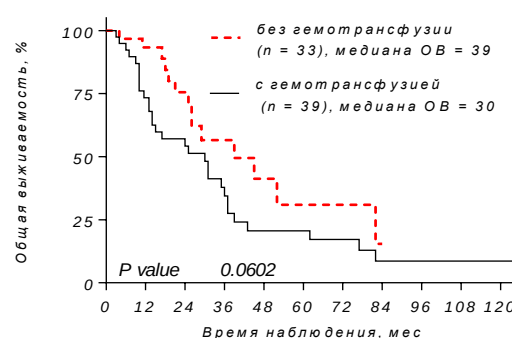
Рисунок 76 – Общая выживаемость в зависимости от наличия сосудистой инвазии (А) и наличия артериальной инвазии (Б)

Объем интраоперационной кровопотери также не оказал достоверного влияния на прогноз (Рисунок 77А). За пограничное значение взята медиана кровопотери в нашем исследовании (1300 мл). При кровопотере < 1300 мл медиана ОВ составила 39 месяцев,

медиана БР достигла 25, что оказалось выше, чем при кровопотере ≥ 1300 мл (31 месяц и 16, соответственно), но разница не достоверна ($p = 0,194$ для ОВ и $p = 0,4$ для БРВ). С другой стороны, необходимость гемотрансфузии (Рисунок 77Б) ухудшила отдалённые результаты, отмечена тенденция в снижении ОВ (медиана ОВ 30 месяцев против 39 при отсутствии гемотрансфузии, $p = 0,060$). Медиана БРВ составила 15 и 25 месяцев, соответственно, $p = 0,045$.



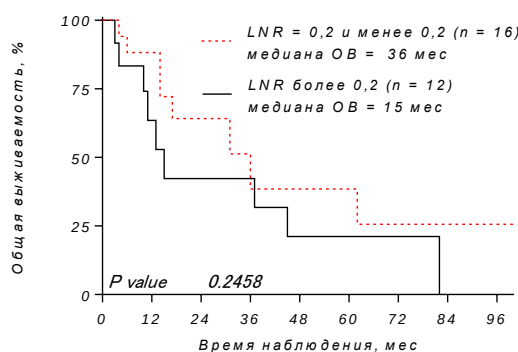
А.



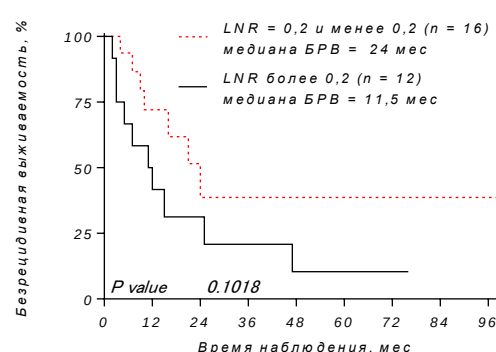
Б.

Рисунок 77 – Общая выживаемость в зависимости от объема кровопотери (А) и необходимости гемотрансфузии (Б)

В группе с пораженными регионарными ЛУ не выявлено достоверного влияния на ОВ ($p = 0,25$) или БРВ ($p = 0,102$) выживаемость такого фактора, как LNR (Рисунок 78). Отметим более чем двукратное увеличение как медианы ОВ (36 месяцев против 15), так и медианы БРВ (25 месяца против 11,5) при $LNR \leq 0,2$, а разница БРВ была близка к тенденции ($p = 0,102$).



А.

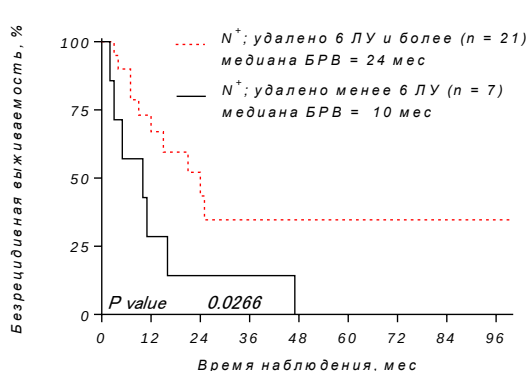


Б.

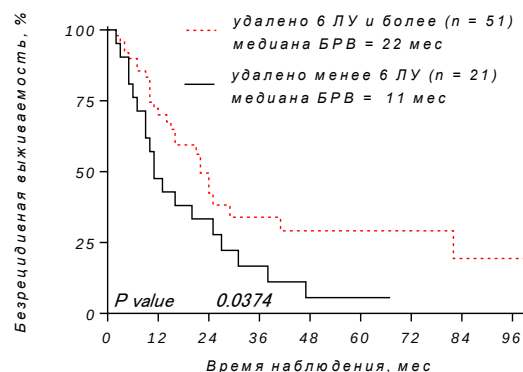
Рисунок 78 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при перихилярной опухоли в зависимости от соотношения пораженных лимфатических узлов к удаленным (LNR)

Видимо, небольшое число пациентов с регионарными метастазами ($n = 28$) в группе больных, отобранных для изучения факторов прогноза, не позволило с большей степенью уверенности высказаться о роли этого фактора на прогноз.

В группе больных с ПО без регионарных метастазов число исследованных ЛУ в количестве шесть и более не оказало достоверного влияния ни на ОВ ($p = 0,58$), ни на БРВ ($p = 0,29$). В противоположность этому, отмечено положительное влияние этого фактора на БРВ в группе больных с поражением ЛУ, медиана БРВ в случае более обширной лимфодиссекции достигла двух лет, это оказалось значимо выше ($p = 0,026$), чем при удалении менее 6 ЛУ (медиана БРВ = 10 месяцев, Рисунок 79А). Кроме того, в общей группе пациентов ($n = 72$) также выявлено двукратное увеличение медианы БРВ в случае более адекватной лимфодиссекции (медиана БРВ = 22 месяца против 11 месяцев в группе с исследованными узлами числом менее шести, $p = 0,037$), (Рисунок 79Б). Отметим, что достоверное положительное влияние более широкой лимфодиссекции на БРВ сохранилось в общей группе пациентов при многофакторном анализе, ОР 0,36; 95%ДИ 0,17-0,76, $p=0,007$.



А.



Б.

N^+ - группа с лимфогенными метастазами ($n = 28$)

Рисунок 79 – Безрецидивная выживаемость в зависимости объема лимфодиссекции в группе с пораженными лимфатическими узлами (А) и в общей группе (Б)

На общую выживаемость в группе с лимфогенными метастазами ($n = 28$) объем лимфодиссекции оказал некоторое значение (Рисунок 80А), но разница оказалась в рамках статистически незначимой ассоциации (медиана ОВ = 37 месяцев против 14, $p = 0,13$). Общая выживаемость была выше и в общей группе больных, отобранных для анализа отдалённых результатов (вне зависимости от статуса ЛУ) – но также разница статистической значимости не достигла, медиана ОВ 36 месяцев против 25 месяцев, $p = 0,15$ (Рисунок 80Б).

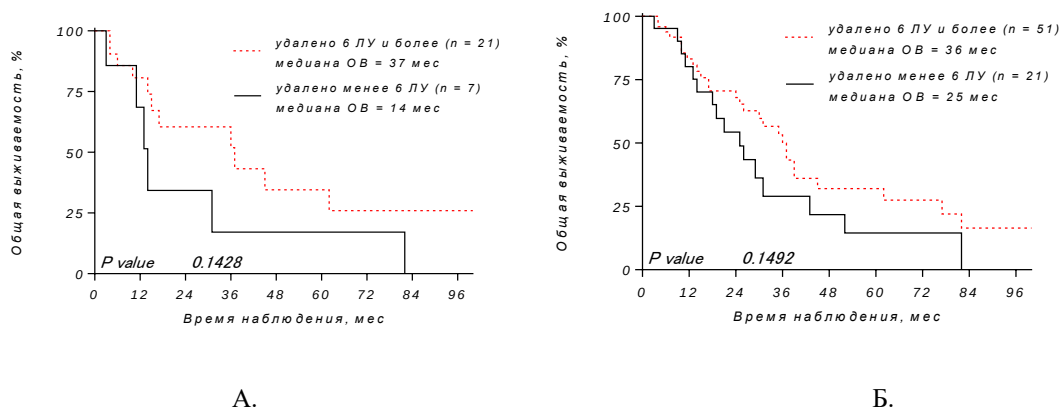


Рисунок 80 – Общая выживаемость в зависимости объема лимфодиссекции в группе с пораженными лимфатическими узлами (А) и в общей группе (Б)

При изучении влияния объема лимфодиссекции на прогноз, используя в качестве пограничного значения число удаленных ЛУ не менее 8 (медиана в нашем исследовании), отметим положительное влияние более обширной лимфодиссекции ($n = 40$) и на ОВ (медиана ОВ = 37 месяцев против 25, $p = 0,044$), и на БРВ (медиана БРВ = 24 месяца против 11 месяцев, $p = 0,021$, Рисунок 81).

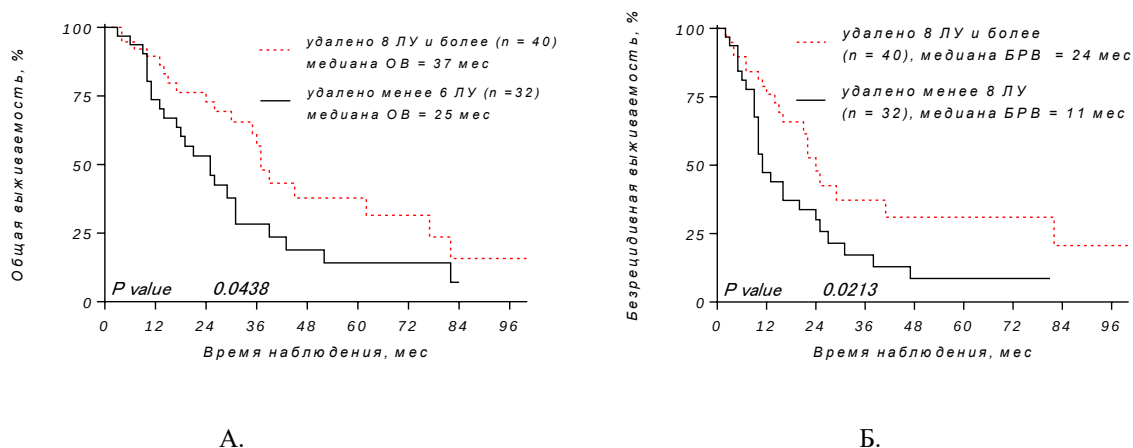


Рисунок 81 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при перихилярной опухоли в общей группе в зависимости объема лимфодиссекции (<8 или ≥ 8 лимфатических узлов)

В группе без регионарных метастазов ($n = 44$) удаление ≥ 8 ЛУ несколько улучшило ОВ (медиана ОВ 37 месяцев против 26, $p = 0,279$) и БРВ (медиана БРВ = 22 месяца против 14,5, $p = 0,164$), но разница статистически незначима (Рисунок 82).

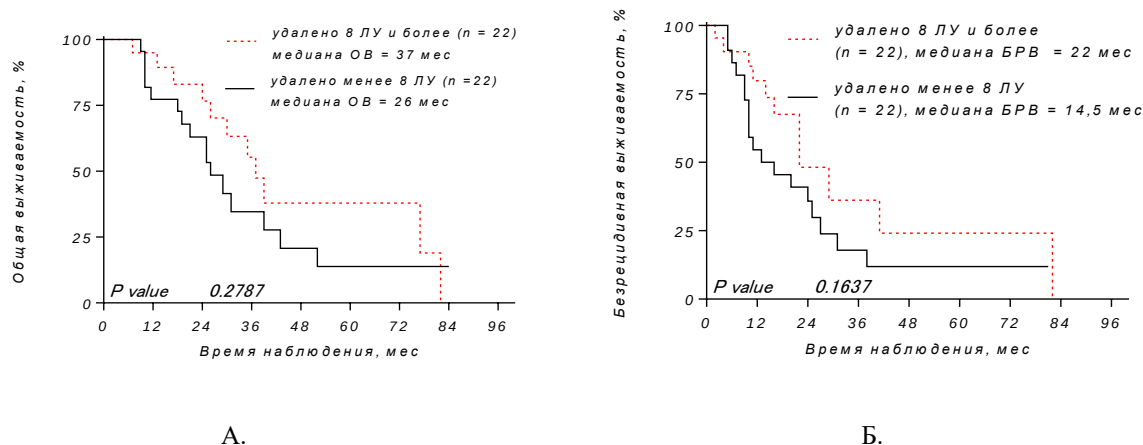


Рисунок 82 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при перихилярной опухоли в группе без регионарных метастазов в зависимости объема лимфодиссекции (<8 или ≥ 8 лимфатических узлов)

Не выявлено влияния предоперационного уровня маркера СА 19-9 на отдалённые результаты при использовании нормального значения (≤ 37 Ед/мл) в качестве пограничного (Рисунок 83). Медиана ОВ составила 31 месяц при нормальном значении маркера до операции против 36, $p = 0,722$. Медиана БРВ достигла 20 месяцев против 21, соответственно, $p = 0,288$.

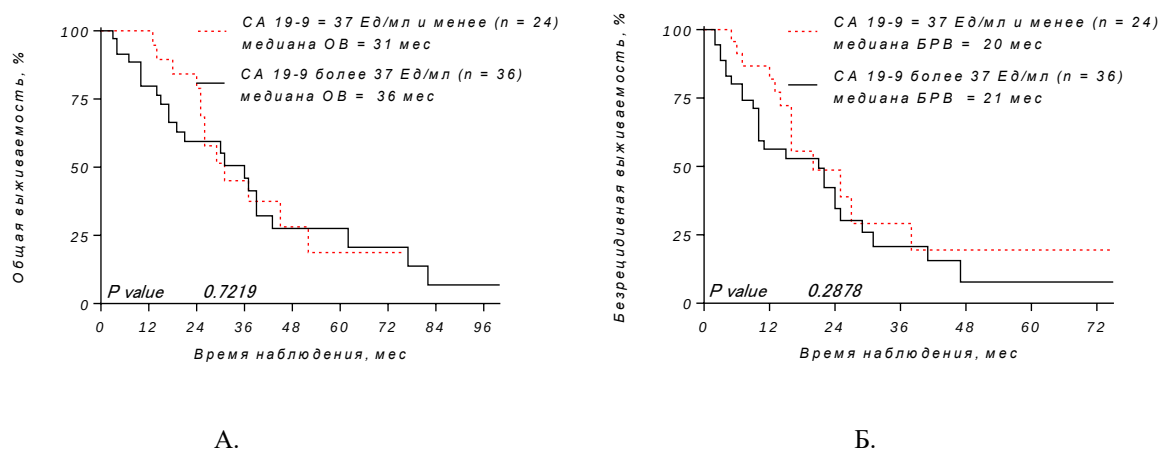


Рисунок 83 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости предоперационного уровня маркера СА 19-9 (при пороговом значении – 37 Ед/мл)

Отметим определенную прогностическую ценность уровня маркера в случае использования в качестве пограничного значения медиану в нашем исследовании (55 Ед/мл), при более высоком значении маркера отмечена тенденция в снижении медианы БРВ с 24 месяцев до 11, $p = 0,075$. На ОВ более высокое значение маркера также оказало влияние, но

разница незначима, наблюдается только в первые два с половиной года наблюдения, к трем годам кривые выживаемости идентичны в сравниваемых группах (Рисунок 84).

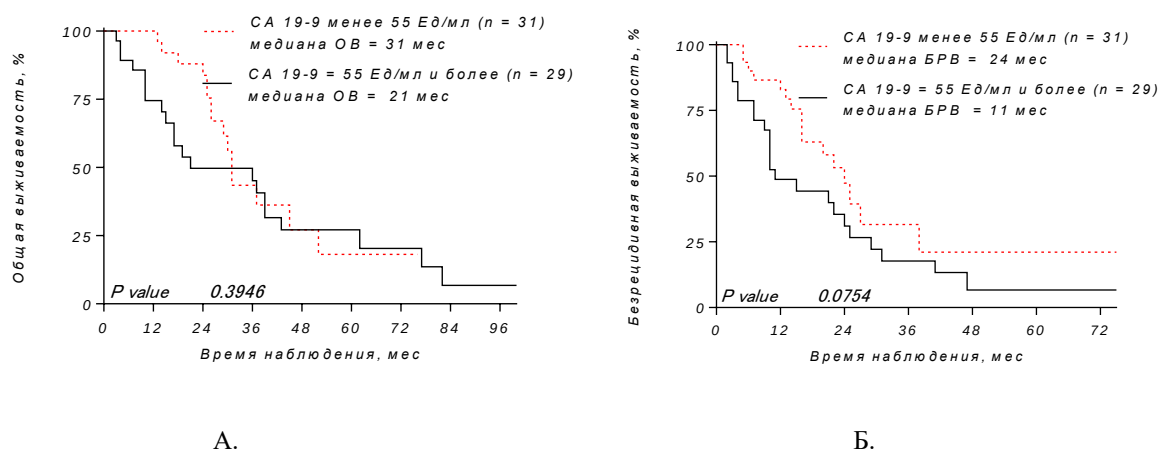


Рисунок 84 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости предоперационного уровня маркера СА 19-9 (при пороговом значении - 55 Ед/мл)

Использование в качестве пограничного значения уровень маркера 100 и выше ($n = 21$) дополнительной прогностической ценности не принес. Отметим 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 ста, но разница не достоверна (Рисунок 85).

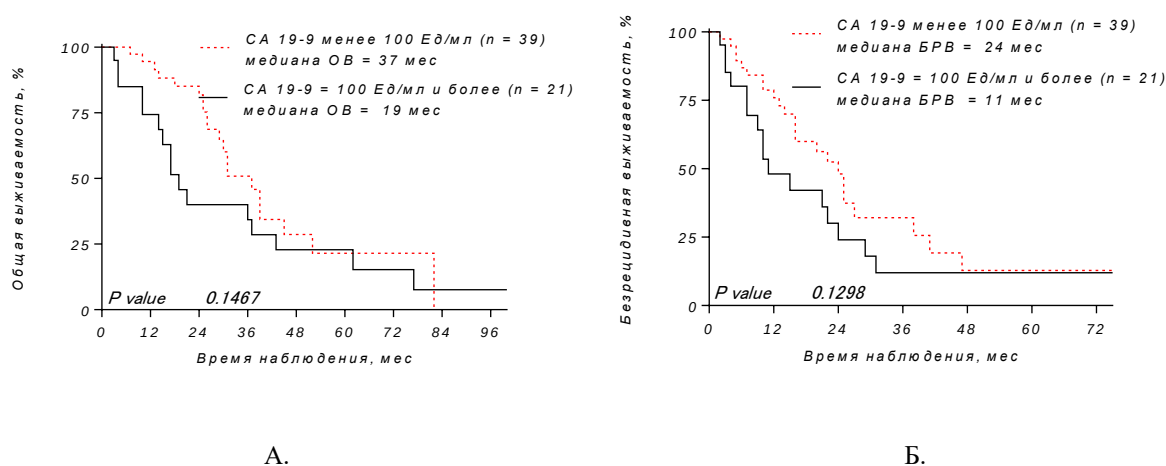


Рисунок 85 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости предоперационного уровня маркера СА 19-9 (при пороговом значении - 100 Ед/мл)

Изучено влияние такого маркера воспаления, как нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, на прогноз. Более высокий дооперационный НЛИ негативно сказался и на ОВ, и на БРВ у пациентов с ПО. При использовании в качестве пограничного значения 2,15 (медиана в нашем

исследовании) было отмечена более высокая ОВ (медиана 39 месяцев против 24, $p = 0,024$) при более низком значении индекса (Рисунок 86А).

БРВ, как отмечено на рисунке 86Б, также оказалась выше в группе больных с НЛИ менее 2,15 (медиана БРВ составила 25 месяцев против 11 в группе с более высоким уровнем НЛИ, $p = 0,032$). Более того, предоперационное значение НЛИ 2,15 и более ухудшило и ОВ (ОР 2,84; 95%ДИ 1,46-5,53, $p=0,002$), и БРВ (ОР 2,00; 95%ДИ 1,07-3,73, $p=0,007$) при многофакторном анализе.

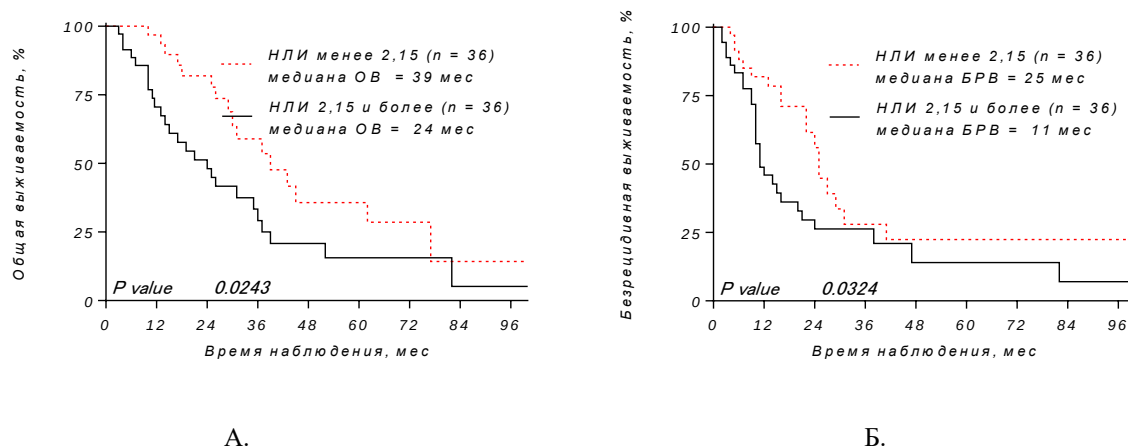


Рисунок 86 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от предоперационного значения нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (при пороговом значении – 2,15)

Также отметим прогностическую значимость НЛИ при использовании в качестве пограничного значения «три» - наиболее часто встречаемого в литературе (Рисунок 87). При НЛИ менее трех ($n = 55$) медиана ОВ составила 37 месяцев против 15 в группе с $\text{НЛИ} \geq 3$ ($n = 17$), $p = 0,006$, медиана БРВ достигла 24 месяцев при НЛИ менее трех против 10, $p = 0,008$.

Более высокий послеоперационный показатель НЛИ не ухудшил отдалённые результаты. При послеоперационном НЛИ менее 3,2 медиана ОВ была выше (37 месяцев) при сравнении с группой с послеоперационным $\text{НЛИ} \geq 3,2$ (26 месяцев), но разница не достоверна, $p = 0,324$. Медиана БРВ достигла 22 месяцев при НЛИ менее 3,2 против 16, $p = 0,883$.

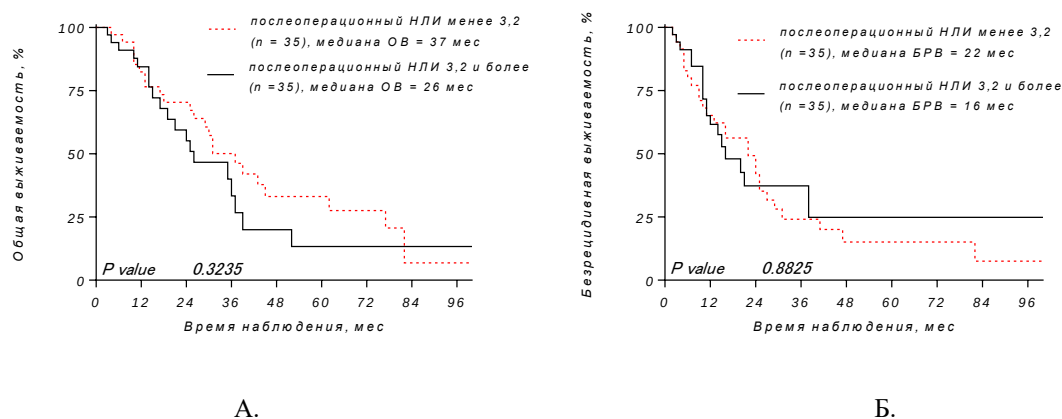


Рисунок 87 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от послерационного значения нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (при пороговом значении – 3,2)

Послеоперационные осложнения Clavien-Dindo III-IV степени негативно сказались на ОВ при однофакторном анализе, отмечена тенденция к ее снижению (Рисунок 88). Медиана ОВ составила 36 месяцев при отсутствии осложнений, или осложнениях менее III степени против 19 месяцев, $p = 0,052$, но фактор утратил значимость при многофакторном анализе. При однофакторном анализе наличие послеоперационных осложнений третьей степени и более оказало статистически незначимое влияние на БРВ, медиана БРВ составила 22 месяца при отсутствии осложнений III-IV степени против 15 месяцев, $p = 0,12$).

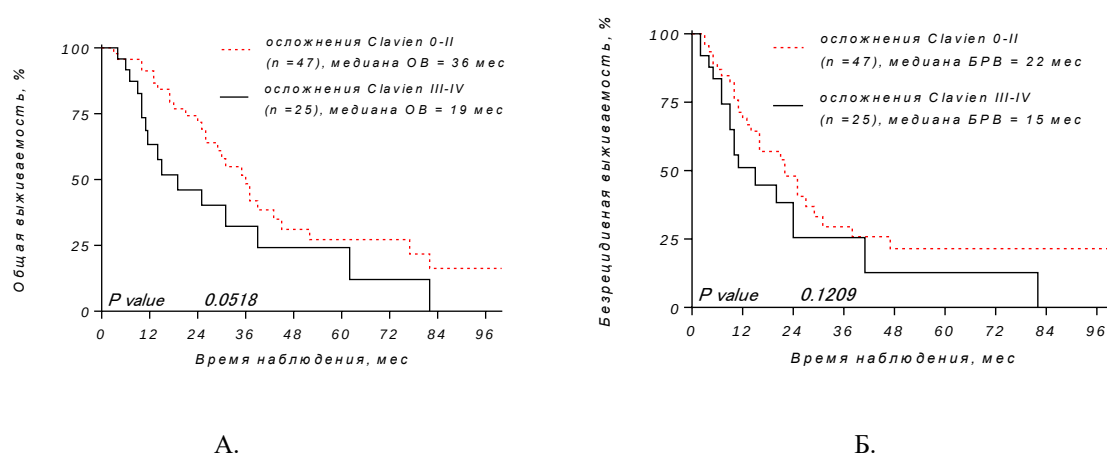


Рисунок 88 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от степени послеоперационных осложнений: Clavien-Dindo не более II степени ($n = 47$), или Clavien-Dindo III-IV ($n = 25$)

Удаление или резекция первого сегмента печени не отразилось на ОВ (Рисунок 89А, медиана ОВ достигла 30 месяцев против 33, $p = 0,67$). Однако удаление/резекция SI печени

значимо улучшило БРВ, медиана БРВ при вмешательстве на первом сегменте составила 24 месяца против 16 месяцев, $p=0,035$ (Рисунок 89Б).

Отметим, что в последующем, при многофакторном анализе, такой признак, как вмешательство на первом сегменте, сохранил свое влияние на прогноз (ОР 0,51; 95%ДИ 0,27-0,98, $p = 0,042$, достоверно улучшив БРВ).

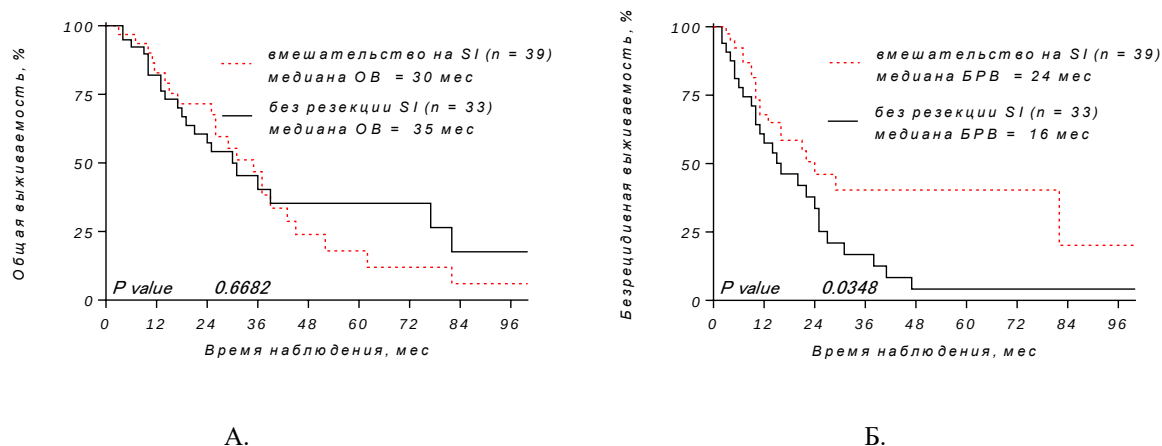
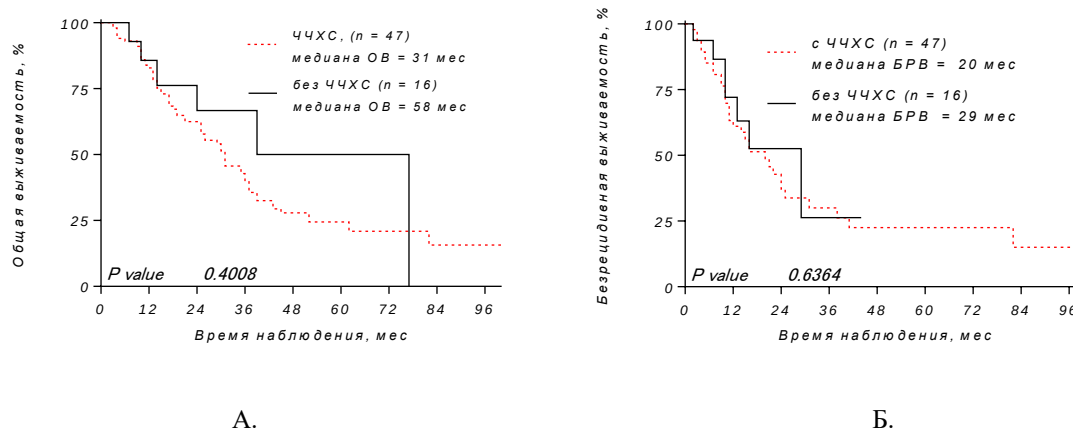


Рисунок 89 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от наличия вмешательства на первом сегменте печени ($n = 39$)

Применение адъювантной терапии ($n = 42$) вне зависимости от метода дополнительного лечения (ХТ или ФДТ) и схемы химиотерапии (капецитабин в монорежиме, гемцитабин или гемцитабинсодержащие комбинации, иные схемы) после операции позволило достоверно улучшить и ОВ (медиана 43 месяца против 25 месяцев, $p = 0,035$), и БРВ (медиана БРВ = 25 месяцев против 11, $p = 0,028$). Отмечено ее положительное влияние на прогноз при многофакторном анализе, однако более подробная информация о дополнительной терапии представлена ниже – в соответствующем разделе.

ЧЧХС ($n = 47$), выполненная в качестве предоперационной подготовки ($n = 41$) или для коррекции осложнений эндоскопического стентирования ($n = 6$), достоверно не ухудшила ОВ (медиана ОВ составила 58 месяцев в группе пациентов без ЧЧХС против 31 месяца, $p = 0,401$, Рисунок 90А).

Также наличие чрескожной чреспечёчной холангиостомы не ухудшило БРВ, медиана БРВ достигла 29 месяцев в группе без ЧЧХС против 20, $p = 0,636$ (Рисунок 90Б).

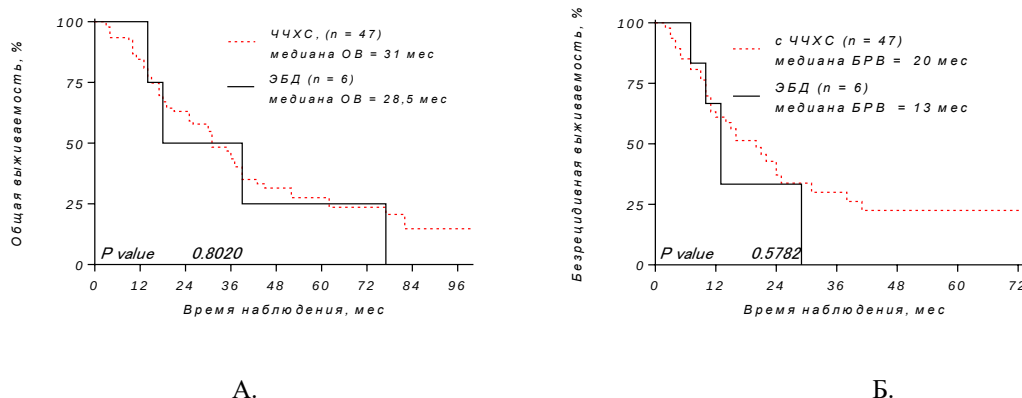


Группа ЧЧХС (n = 47) – холангиостомический дренаж установлен или изначально (n = 41), или для коррекции осложнений билиодуоденального стентирования (n = 6). Группа без ЧЧХС (n = 16) включает пациентов или с эндоскопическим билиодуоденальным стентированием (n = 6), или больных, которым предоперационная декомпрессия не проводилась (n = 10) ввиду невысокой билирубинемии (< 50 мкмоль/л) и отсутствия холангита. Исключены пациенты, которым выполнены интраоперационные дренирования (n = 9)

Рисунок 90 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от наличия и метода предоперационной декомпрессии

Отмечены более низкие абсолютные значения показателей как ОВ, так и БРВ в группе больных, которым был осуществлен чрескожный доступ для желчной декомпрессии. Уточним, что к группе ЧЧХС отнесены шесть пациентов, которым изначально выполнены эндоскопические процедуры, но которые оказались неэффективными. А в группу «без ЧЧХС» вошли пациенты как с эндоскопическим методом декомпрессии (n = 6), так и больные (n = 10), которым декомпрессия не потребовалась ввиду небольших опухолей без развития клинически значимой билиарной гипертензии (уровень общего билирубина в сыворотке крови менее 50 мкмоль/л, отсутствие признаков холангита и печёночной недостаточности).

Для более корректной оценки возможного влияния метода декомпрессии на общую и безрецидивную выживаемость результаты пациентов без декомпрессии (n = 10) были исключены из анализа. Отдалённые результаты в группе пациентов, которым была выполнена ЧЧХС (n = 47) и которым была выполнена эндоскопическое билиарное дренирование (ЭБД, n = 6) оказались идентичными (Рисунок 91). Медиана ОВ составила 31 месяц в группе ЧЧХС против 28,5 месяцев в группе ЭБД, p = 0,802, медиана БРВ, соответственно, были 20 месяцев в группе с чрескожными чреспечёночными холангиостомами против 13 месяцев в группе ретроградного эндоскопического дренирования, p = 0,578.



Группы сравнения: пациенты с ЧЧХС (n = 47) и больные с эндоскопическим билиарным дренированием (n = 6). Исключены пациенты с интраоперационной декомпрессией (n = 9) или без декомпрессии (n = 10)

Рисунок 91 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от метода предоперационной декомпрессии

В группе с ЧЧХС (n = 47) прогрессирование проявилось в виде метастазов по брюшине (n = 1), в яичники (n = 1), а также в виде имплантационных метастазов по ходу дренажных трубок (n = 2) в качестве первого рецидива заболевания. В группе пациентов (n = 16) без предоперационного дренирования (n = 10) или с эндоскопическим дренированием (n = 6) не отмечено прогрессирования в виде метастазов в яичниках или по брюшине в качестве первого прогрессирования, но в одном случае в группе эндоскопического дренирования (6,3%) развился имплантационный метастаз по ходу канала, через который был выведен страховочный дренаж во время резекционного этапа. Достоверного различия в развитии этих событий нет (8,5% против 6,3%, p = 1,0). Среди пациентов, которым выполнено интраоперационное бужирование и наружное дренирование, а в последующем выполнено ЧЧХС (n = 4) у одного (25,0%) выявлены метастазы по брюшине. В группе больных с интраоперационной декомпрессией и без последующей ЧЧХС (n = 5) в одном случае развился имплантационный метастаз (20,0%). В таблицах 26 – 28 кратко отражены отдалённые результаты лечения в группе пациентов без отдалённых метастазов с R0-R1 резекцией в зависимости от ряда факторов прогноза.

В таблице 26 кратко отражены результаты однофакторного анализа.

Таблица 26 – Отдалённые результаты при перихилярной опухоли. Однофакторный анализ

Фактор		N	Медиана ОВ, месяцы	p	Медиана БРВ, месяцы	p
Радикализм	R0	52	36	0,13	24	0,23
	R1	20	30		12,5	
Метастазы в ЛУ	N ⁺	28	31	0,83	15	0,96
	N ⁻	44	31		22	
Число удаленных ЛУ Общая группа (n=72)	< 6	21	25	0,15	11	0,037
	≥ 6	51	36		22	
Число удаленных ЛУ N ⁻ группа (n=44)	< 6	14	26	0,58	16,5	0,29
	≥ 6	30	36		22	
Число удаленных ЛУ N ⁺ группа (n=28)	< 6	7	14	0,13	10	0,026
	≥ 6	21	37		22	
Число удаленных ЛУ Общая группа (n=72)	< 8	32	25	0,044	11	0,021
	≥ 8	40	37		24	
Резекция ВВ	Есть	18	37	0,42	20	0,92
	Нет	54	31		21	
Сосудистая инвазия (морфология)	Есть	25	25	0,31	12	0,25
	Нет	47	35		22	
Артериальная инвазия (морфология)	Есть	7	39	0,59	21	0,37
	Нет	65	31		11	
Дифференцировка (у 6 пациентов не указана)	G1	33	26	0,74	20	0,84
	G2	24	39		22	
	G3	9	36		21	
Дооперационный НЛИ ¹	< 3	55	37	0,006	24	0,008
	≥ 3	17	15		10	
Дооперационный НЛИ ²	< 2,15	36	39	0,024	25	0,032
	≥ 2,15	36	24		15	
Послеоперационный НЛИ	< 3,2	36	37	0,32	22	0,88
	≥ 3,2	36	26		16	
Адьювантная терапия	Была	42	43	0,035	25	0,028
	Нет	30	25		11	
Схема адьювантной терапии, n = 40 [*]	Gem	17	43	0,708	31	0,741
	Cap	23	36		25	
Удаление SI	Да	39	30	0,67	24	0,035
	Нет	33	35		16	
Осложнения, Clavien- Dindo	0-II	47	36	0,05	22	0,12
	III-IV	25	19		15	

Продолжение таблицы 26

Кровопотеря	<1300	32	39	0,19	25	0,4
	≥1300	40	31		16	
Гемотрансфузия	Нет	39	39	0,06	25	0,045
	Была	33	30		15	
Стадия (AJCC)	I-II	29	29	0,97	16	0,83
	≥ III	43	31		22	
Обширная резекция печени	Была	63	31	0,63	25	0,98
	Нет	9	31		20	
Классификация по Bismuth–Corlette	I-II	10	29	0,59	25	0,82
	III	41	25		16	
	IV	21	37		24	
ЧЧХС	Была	47	31	0,4	20	0,636
	Нет	16	58		29	

ВВ – воротная вена; ЛУ – лимфатические узлы; НЛИ1 (нейтрофильно-лимфоцитарный индекс) – при пограничном значении «2,15»; НЛИ2 – при пограничном значении «3»; Gem – адъювантная терапия с применением схем на основе гемцитабина; Сар – применение в адъювантной терапии капецитабином; * не учитывались результаты двух пациентов, которым проведена фотодинамическая терапия или химиотерапия по схеме оксалиплатин/фторурацил/лейковорин; ЧЧХС – чрескожная чреспечёночная холангиостомия

Факторы, для которых значение критерия достоверности «р» было менее 0,2, изучены в многоакторном анализе, результаты которого представлены ниже, в таблицах 27 и 28.

Таблица 27 – 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		1
Количество удаленных ЛУ:	≥6 ЛУ	22	34,0	0,007	0,36 (0,17-0,76)
	< 6 ЛУ	11	16,7		1
Наличие адъювантной терапии	- есть	25	41,2	0,024	0,49 (0,30-0,91)
	- нет	11	11,8		1
-гемотрансфузия		15	37,8	0,002	3,13 (1,51-6,47)
-без гемотрансфузии		25	56,6		1
- НЛИ 2,15 и более		15	26,3	0,030	2,00 (1,07-3,73)
- НЛИ менее 2,15		25	28,0		1

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

Таблица 28 – Результаты многофакторного анализа параметров, оказавших достоверное влияние на общую выживаемость при перихилярной опухоли

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

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

Резюмируя результаты многофакторного анализа, отметим независимое положительное влияние на БРВ сегментэктомии (резекции) первого сегмента, более обширную, с удалением не менее 6 ЛУ, лимфодиссекцию и проведение послеоперационной терапии. Высокий НЛИ и необходимость гемотрансфузии значительно ухудшили и ОВ, и БРВ.

4.6. Дополнительная терапия при перихилярной опухоли

Предоперационная терапия назначена восьми больным с ПО (8,2%). Химиотерапия перед операцией проведена пяти пациентам (5,1%). В двух случаях терапия назначена в качестве индукционной. Применены схемы GemCis (шесть курсов) и GemOx (восемь курсов), получены, соответственно, полный и частичный рентгенологический ответ. В первом случае выполнена R0 резекция, в другом осуществлена R2 резекция. В двух случаях операбельным пациентам проведена предоперационная терапия ввиду отказа больного от операции с применением схемы GemCis (пять курсов, стабилизация) в одном случае и доксорубин/фторурацил (три курса, эффект не оценен) в другом, в одном случае выполнена R1 резекция, в другом – R0 резекция. Во всех случаях применения схем, содержащих гемцитабин, развились нежелательные явления третьей степени в виде нейтропении, осуществлена редукция доз препаратов. Одной пациентке с резектабельной ПО проведено три курса предоперационной ХТ по схеме доцетаксел, без осложнений, по данным обследования достигнута стабилизация, выполнена радикальная операция.

Трем больным перед резекцией осуществлена ФДТ, в каждом случае проведено по одному сеансу, подведено 2850, 2720 и 1940 Дж. Во всех случаях предоперационной ФДТ отмечена стабилизация по данным методов лучевых методов обследования, из осложнений холангит отмечен у одного пациента – потребовалось назначение антибактериальной терапии.

Резюмируя можно сказать, что предоперационная терапия при ПО неплохо переносилась, осложнения III степени отмечены у трех из восьми (37,5%), у всех – в группе системной терапии с использованием гемцитабина.

В группе пациентов ПО с предоперационной терапией ($n = 8$) радикальную резекцию удалось осуществить шести пациентам (75,0%), что достоверно не отличалось от уровня радикализма в группе больных без предоперационной терапии (68,9%, $n = 62$ из 90, $p = 1,0$).

Двукратное увеличение частоты печёночной недостаточности при перихилярной опухоли после резекции в группе с предоперационной терапией (37,5% против 17,8%, $p = 0,182$) отмечено в рамках статистически незначимой ассоциации. Отметим, что в случае предоперационной химиотерапии ($n = 5$) лишь у одного пациента развилась ПРПН (класса А), что составило 20%. Таким образом, в группе пациентов с ПО не отмечено увеличение риска пострезекционной печёночной недостаточности при проведении системной предоперационной химиотерапии (20,0% против 17,8%, $p = 1,0$) по сравнению с группой без предоперационной терапией.

С другой стороны - печёночная недостаточность класса С развилась у двух из трех пациентов с предоперационной ФДТ. Сложно объяснить столь высокую частоту печёночной недостаточности в этой группе, принимая во внимание отсутствие гепатотоксичности в случае применения этого метода и сроки выполнения резекционного этапа. Отметим лишь, что в одном случае печёночная недостаточность была спровоцирована пристеночным тромбозом портального венозного анастомоза.

В 90-дневный послеоперационный период умер один пациент от печёночной недостаточности на фоне тромбоза сосудистого анастомоза после расширенной правосторонней гемигепатэктомии с циркулярной резекцией ВВ. В качестве предоперационной терапии была проведена ФДТ. Послеоперационная летальность в этой группе составила 12,5% ($n = 1$), что не отличается от группы без предоперационной терапии (12,2%, $p = 1,0$).

Осуществлена попытка оценить отдалённые результаты в случае применения предоперационной химиотерапии ($n = 5$) или ФДТ ($n = 3$). После исключения из анализа результатов пациента, умершего от послеоперационных осложнений в 90-дневный период, медиана ОВ в этой группе составила 28 месяцев, медиана БРВ – 15 месяцев. Трехлетняя БРВ составила 28,6%, пятилетняя ОВ - 26,7%. Отметим небольшой размер выборки, а также разнородность группы, в которой были использованы разные методы терапии (локальное или системное), а также разные режимы химиотерапии в случае применения системного лечения. Кроме того, в группе с предоперационной терапией были как первично операбельные пациенты ($n = 6$), так и больные с нерезектабельным опухолями ($n = 2$). Также отметим отсутствие какой-

либо системы в назначении предоперационного лечения, за исключением двух больных с признаками нерезектабельности. В связи с этим какое-либо сравнение с группой, которым выполнена резекция без предоперационного лечения, вряд ли стоит назвать корректным и не проводилось.

Химиотерапия после операции проведена 47 пациентам (48,0%). Как правило, назначался капецитабин в монорежиме (53,2%, $n = 25$) или схемы, содержащие гемцитабин (44,7%, $n = 21$). FOLFOX был назначен в одном случае (2,1%), без токсичности III степени. При назначении гемцитабин-содержащих схем медиана проведенных курсов составила 6 (1-12), нежелательные явления отмечены у 8 (38,1%), третьей степени и выше – у шести (28,6%) больных: печёночная недостаточность у двух, а также тромбоцитопения ($n = 1$), кожная токсичность (1), гипертермия (1), желудочно-кишечное кровотечение (1). В пяти случаях (23,8%) лечение прекращено ввиду нежелательных явлений ($n = 4$) или отказа пациента продолжать терапию ($n = 1$).

При использовании капецитабина медиана проведенных курсов составила 8 (2-8), нежелательные явления отмечены у 11 (44,0%), токсичность третьей степени и выше выявлена у пяти (20,0%), в том числе – с летальным исходом в одном случае (4,0%) от двухсторонней пневмонии в процессе проведения третьего курса. В двух случаях развилась печёночная недостаточность 3 степени, при этом у одного пациента это потребовало сначала редукции доз препаратов, а потом и отмены лечения. Ладоноподошвенный синдром III степени отмечен у двух больных. Значимой разницы между частотой осложнений ($p = 0,77$) и частотой осложнений третьей степени и выше ($p = 0,73$) в результате применения той или иной схемы не отмечено.

Послеоперационная ФДТ проводилась после R1-R2 резекции при условии, что нерадикальность операции обусловлена резидуальной микро- или макроскопической опухолью только в проекции проксимального отдела протоков ($n=7$), медиана – 4 сеанса (1-7). Холангит после процедуры отмечен у трех больных (42,9%), в одном случае (14,3%) с развитием холангиогенных абсцессов, что потребовало его дренирования (осложнения IIIA степени).

Изучена роль адъювантной терапии ($n = 72$, Рисунок 92). Применение дополнительной терапии ($n = 42$) после операции позволило достоверно улучшить и 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, $p = 0,024$)

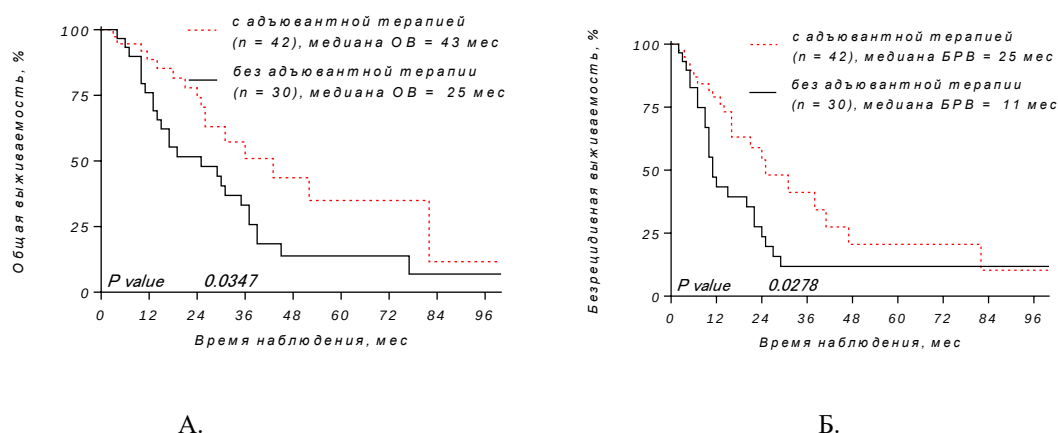


Рисунок 92 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) наличия ($n = 42$) или отсутствия ($n = 30$) адъювантной терапии

В группе пациентов, отобранных для изучения отдалённых результатов и получивших комбинированное лечение с применением адъювантной терапией, нами был проведен сравнительный анализ основных клинических характеристик больных ПО, получающих адъювантную терапию капецитабином и пациентов, которым проводилась послеоперационная ХТ на основе гемцитабина. Пациенты, которым в адъювантном режиме проведена ФДТ ($n = 1$) и химиотерапия по схеме FOLFOX ($n = 1$) из анализа были исключены. Разницы между группами по основным характеристикам не выявлено. Результаты представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Сравнительная характеристика основных клинических параметров больных с перихилярной опухолью в зависимости от схемы адъювантной терапии

Характеристика	Адъювантная терапия на основе гемцитабина N=17 (100%)	Адъювантная терапия капецитабином N=23 (100%)	p
Пол			
• Женский	6 (35,3%)	12 (52,2%)	0,392
• Мужской	11 (64,7%)	11 (47,8%)	
Возраст			
• 30-50 лет	4 (23,5%)	3 (13,0%)	0,854
• 50-70 лет	11 (64,7%)	15 (65,2%)	
• более 70 лет	2 (11,8%)	5 (21,7%)	
ECOG			
• 0	0 (0,0%)	1 (4,3%)	0,404
• 1	1 (5,9%)	3 (13,0%)	
• 2	15 (88,2%)	15 (65,2%)	
• 3	1 (5,9%)	4 (17,4%)	

ASA			
• 1-2	14 (82,4%)	14 (60,9%)	0,179
• 3-4	3 (17,6%)	9 (39,1%)	
Гепатит			
• Есть	2 (11,8%)	2 (8,7%)	0,999
• Нет	15 (88,2%)	21 (91,3%)	
Механическая желтуха			
• Есть	17 (100,0%)	21 (91,3%)	0,503
• Нет	0 (0,0%)	2 (8,7%)	
Индекс коморбидности Чарлсона			
• 0-2	14 (82,4%)	19 (82,6%)	0,999
• 3 и более	3 (17,6%)	4 (17,4%)	

Медиана возраста больных, получающих ХТ на основе гемцитабина, составила 59 лет (от 35 до 73 лет), у пациентов, которым проводили ХТ капецитабином, - 61 год (от 35 до 76 лет). У большей части больных в обеих группах был статус ECOG 2.

Мы также сравнили характеристики опухолевого процесса у больных опухолью с ПО, получающих адъювантную терапию капецитабином и тех, кому проводилась послеоперационная ХТ на основе гемцитабина. Результаты представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Сравнительная характеристика опухолевого процесса у больных перихилярной опухолью в зависимости от схемы адъювантной химиотерапии

Характеристика	Адъювантная терапия на основе гемцитабина N=17 (100%)	Адъювантная терапия капецитабином N=23 (100%)	p
Инвазия воротной вены			
• Есть	4 (23,5%)	7 (30,4%)	0,730
• Нет	13 (76,5%)	16 (69,6%)	
Периневральная инвазия			
• Есть	11 (64,7%)	16 (69,6%)	0,999
• Нет	6 (35,3%)	7 (30,4%)	
Лимфоваскулярная инвазия			
• Есть	4 (23,5%)	2 (8,7%)	0,373
• Нет	13 (76,5%)	21 (91,3%)	
Стадия Т			
• Т1	0 (0,0%)	1 (4,3%)	0,738
• Т2a	7 (41,2%)	8 (34,8%)	
• Т2b	3 (17,6%)	6 (26,1%)	

Продолжение таблицы 30

• T3	2 (11,8%)	4 (17,4%)	
• T4	5 (29,4%)	4 (17,4%)	
Стадия Т			
• T1	0 (0,0%)	1 (4,3%)	0,738
• T2a	7 (41,2%)	8 (34,8%)	
• T2b	3 (17,6%)	6 (26,1%)	
• T3	2 (11,8%)	4 (17,4%)	
• T4	5 (29,4%)	4 (17,4%)	
Наличие пораженных лимфатических узлов			
• N0	10 (58,8%)	14 (60,9%)	0,999
• N+	7 (41,2%)	9 (39,1%)	
Стадия TNM			
• 1	0 (0,0%)	1 (4,3%)	0,305
• 2	5 (29,4%)	11 (47,8%)	
• 3a	2 (11,8%)	2 (8,7%)	
• 3b	4 (23,5%)	1 (4,3%)	
• 3c	6 (35,3%)	6 (26,1%)	
• 4a	0 (0%)	2 (8,7%)	
Стадия по Bismuth			
• 1	2 (11,8%)	4 (17,4%)	0,724
• 2	2 (11,8%)	1 (4,3%)	
• 3a	5 (29,4%)	4 (17,4%)	
• 3b	4 (23,5%)	5 (21,7%)	
• 4	4 (23,5%)	9 (39,1%)	
Уровень СА 19-9			
• Менее 37	11 (64,7%)	12 (52,2%)	0,525
• 37 и более	6 (35,3%)	11 (47,8%)	

Достоверных различий по частоте инвазии ВВ, периневральной и лимфоваскулярной инвазии, по параметрам стадии заболевания по TNM – классификации и по Bismuth-Corlette между исследуемыми группами не было.

Также проведено сравнение параметров лечения в группах (Таблица 31).

Таблица 31 – Сравнительная характеристика процесса лечения у больных перихилярной опухолью в зависимости от схемы адъювантной химиотерапии

Характеристика	Адъювантная терапия на основе гемцитабина N=17 (100%)	Адъювантная терапия капецитабином N=23 (100%)	p
Химиотерапия до операции			
• Не проводилась	16 (94,1%)	20 (87,0%)	0,624
• Проводилась	1 (5,9%)	3 (13,0%)	
Объем операции			
• Резекция желчного протока	4 (23,5%)	4 (17,4%)	0,519
• ПГГЭ	3 (17,6%)	5 (21,7%)	
• РПГГЭ	5 (29,4%)	3 (13,0%)	
• Гепатопанкреат-эктомия	1 (5,9%)	0 (0%)	
• ЛГГЭ	5 (29,4%)	10 (43,5%)	
Резекция S1			
• Нет	8 (47,1%)	9 (39,1%)	0,749
• Да	9 (52,9%)	14 (60,9%)	
Резекция воротной вены			
• Проводилась	5 (29,4%)	4 (17,4%)	0,456
• Не проводилась	12 (70,6%)	19 (82,6%)	
Маневр Прингла и длительность			
• < 20 минут	1 (7,7%)	2 (8,7%)	0,402
• 20 минут и более	1 (7,7%)	0 (0,0%)	
• Не проводился	11 (84,6%)	21 (91,3%)	
Длительность операции			
• Менее 4 часов	7 (41,2%)	4 (17,4%)	0,153
• 4 часа и более	10 (58,8%)	19 (82,6%)	
Кровопотеря во время операции			
• До 500 мл	4 (23,5%)	11 (47,8%)	0,079
• 500-1000 мл	2 (11,8%)	6 (26,1%)	
• 1000-2000 мл	8 (47,1%)	3 (13,0%)	
• 2000 мл и более	3 (17,6%)	3 (13,0%)	
Радикальность операции			
• R0	11 (64,7%)	19 (82,6%)	0,274
• R+	6 (35,3%)	4 (17,4%)	
Количество исследованных лимфатических узлов			
• 0-5	4 (23,5%)	4 (17,4%)	0,702
• 6 и более	13 (76,5%)	19 (82,6%)	

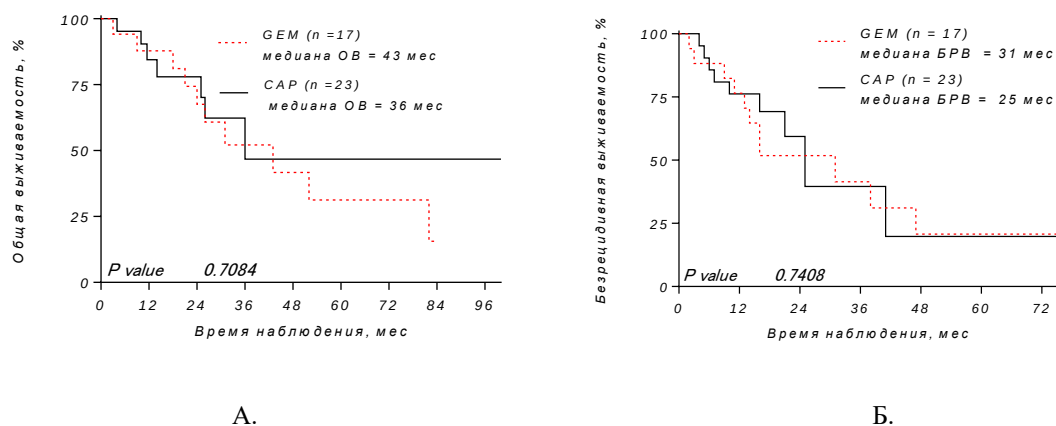
Продолжение таблицы 31

Степень послеоперационных осложнений (шкала Clavien-Dindo)			
• 0	4 (23,5%)	8 (34,8%)	0,220
• 1-2	9 (52,9%)	6 (26,1%)	
• 3-4	4 (23,5%)	9 (39,1%)	
Пострезекционная печёночная недостаточность			
• Нет	14 (82,4%)	19 (82,6%)	0,418
• Класс А	2 (11,8%)	3 (13,0%)	
• Класс В	0 (0,0%)	1 (4,3%)	
• Класс С	1 (5,9%)	0 (0,0%)	

ПГГЭ – правосторонняя гемигепатэктомия, РПГГЭ – расширенная правосторонняя гемигепатэктомия, ЛГГЭ – левосторонняя гемигепатэктомия, РЛГГЭ – расширенная левосторонняя гемигепатэктомия

Не отмечалось достоверных различий между исследуемыми группами по показателям объема операции ($p=0,519$), частоты резекции S1 ($p=0,741$), резекции ВВ ($p=0,456$), проведении маневра Прингла и его длительности ($p=0,402$). Медиана продолжительности операции составила 270 минут (от 150 до 615 минут) в группе ХТ на основе гемцитабина и 330 минут (от 170 до 590 минут) в группе ХТ капецитабином, $p=0,153$. Медиана объема интраоперационной кровопотери составила 1500 мл (от 200 мл до 6000 мл) и 600 мл (от 100 мл до 4500 мл), соответственно ($p=0,079$). Достоверных различий по исследуемым параметрам не было (Таблица 31). Частота послеоперационных осложнений любой степени была несколько выше в группе гемцитабина (76,4% против 65,2%), в то время как в этой группе реже наблюдались послеоперационные осложнения III-IV степени по шкале Clavien-Dindo (23,5% против 39,1%). Впрочем, разница по исследуемым параметрам недостоверна ($p=0,220$).

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 (Рисунок 92). В группе капецитабина медиана ОВ составила 36 месяцев, что достоверно не отличается от ОВ в группе гемцитабина (медиана ОВ = 43, $p = 0,708$). Также отмечено отсутствие влияния схемы на БРВ ($p = 0,741$).



GEM – схемы на основе гемцитабина

CAP – монотерапия капецитабином

Рисунок 92 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в группе с адъювантной терапией в зависимости от примененной схемы

Учитывая собственные данные, можем отметить, что хирургическое лечение при ПО, несмотря на некоторые успехи за последние 10 лет, сопровождается высоким уровнем осложнений и летальности. Стоит отметить, что почти треть больных с ПО оперированы при IV стадии по Bismuth.

При однофакторном анализе обширная резекция печени с резекцией ВЖП против изолированной резекции ВЖП (ОР 9,250; $p=0,036$), стадия Т3-4 (ОР 4,518; $p=0,001$), наличие инвазии ВВ и ее основных ветвей (ОР 4,009; $p=0,003$), и резекция ВВ (ОР 3,636; $p=0,007$) увеличили риск осложнений III степени и выше, но при многофакторном анализе ни один из факторов свою независимость не подтвердил. Отметим, что в группе больных с резекций ВВ в пределах статистически незначимой ассоциации отмечено увеличение летальности при однофакторном анализе, а также достоверное увеличение риска осложнений и венозного тромбоза.

Предоперационная подготовка с использованием методов декомпрессии желчного дерева и редукции портального кровотока применялась с целью улучшения непосредственных результатов резекции. Лишь пациенты при невысоком (до 50 мкмоль/л) уровне билирубинемии и при отсутствии холангита были оперированы без предварительной декомпрессии – риск летального исхода в этой группе невысокий. Антеградный способ декомпрессии показал ряд преимуществ на этапе дренирования, при этом чрескожный антеградный метод дренирования не ухудшил непосредственные результаты резекционного этапа. Отдалённые результаты резекции также были сопоставимы в группах ретроградного и антеградного дренирования: медиана ОВ достигла 31 месяца в группе ЧЧХС против 28,5 при эндоскопическом

ретроградном дренировании, $p = 0,802$. Медиана БРВ в группе антеградного дренирования достигла 20 месяцев против 13, $p = 0,578$. Кроме того, не выявлено увеличения риска развития метастазов по брюшине или в области стояния дренажей в зависимости от метода дренирования – чрескожного (8,5%) или эндоскопического (6,3%, $p = 1,0$).

Макроскопически нерадикальная операция и наличие отдалённых метастазов при ПО значительно ухудшили отдалённые результаты. Высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс – независимый фактор прогноза, негативно сказавшийся и на ОВ (ОР 2,84; 95%ДИ 1,46-5,53, $p=0,002$), и БРВ (ОР 2,00; 95%ДИ 1,07-3,73, $p=0,007$). Этот фактор прогноза можно использовать для подбора дополнительной терапии, в том числе – предоперационной. Такие классические факторы прогноза, как наличия лимфогенных метастазов, микроскопически нерадикальная операция, сосудистая инвазия, в том числе – артериальная, оказали отрицательное влияние на отдалённые результаты, но только в пределах статистически незначимой ассоциации. Низкая дифференцировка опухоли и более продвинутая стадия заболевания по Bismuth (III-IV против I-II), а также III-IVA стадии по AJCC (против I-II) не ухудшили прогноз.

И вмешательство на первом сегменте, и более обширная лимфодиссекция улучшили безрецидивную выживаемость, значение этих факторов подтверждено при многофакторном анализе, при этом не отмечено увеличение осложнений и летальности в этих группах. Изолированная резекция желчных протоков при ПО не снизила долю радикальных резекций ($p = 1,0$) и не ухудшила отдалённые результаты: медиана ОВ составила 31 месяц в обеих группах, $p = 0,63$. Учитывая более благоприятный профиль осложнений при выполнении подобных вмешательств, не стоит исключать вариант изолированной резекции ВЖП у больных с ПО при I-II стадии по Bismuth.

Несмотря на то, что срочное морфологическое исследование края резекции протока не отразилось на частоте выполнения радикальных вмешательств, а доля ложноотрицательных результатов срочного морфологического исследования составляет около 20%, не следует пренебрегать этим исследованием в случаях, есть возможность выполнить ререзекцию. Отметим, что ререзекция внепечёчных желчных протоков не увеличила риск несостоятельности БДА, кроме того, в этой группе не было летальных исходов.

Послеоперационная терапия значительно улучшила и ОВ, и БРВ при однофакторном анализе, положительное влияние на БРВ сохранилось при многофакторном анализе (ОР 0,49; 95%ДИ 0,30-0,91, $p = 0,024$). Схема применяемой адъювантной терапии – капецитабин в монорежиме или терапия на основе гемцитабина – на отдалённые результаты не повлияла.

Можно отметить, что предоперационная терапия при ПО неплохо переносилась, осложнения III степени отмечены у трех из восьми (37,5%), у всех – в группе с использованием гемцитабина. Предоперационная терапия при ПО не ухудшила непосредственные результаты резекционного этапа, не отразилась на частоте выполненных радикальных операций. Медиана ОВ в этой группе составила 28 месяцев, медиана БРВ – 15 месяцев. Трехлетняя БРВ составила 28,6%, пятилетняя ОВ - 26,7%. Какого-либо заключения о ее влиянии на отдалённые результаты сделать невозможно ввиду небольшого числа пациентов, характеристики которых отличались большой разнородностью.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАКЕ ОБЩЕГО ЖЕЛЧНОГО ПРОТОКА

5.1. Характеристика пациентов

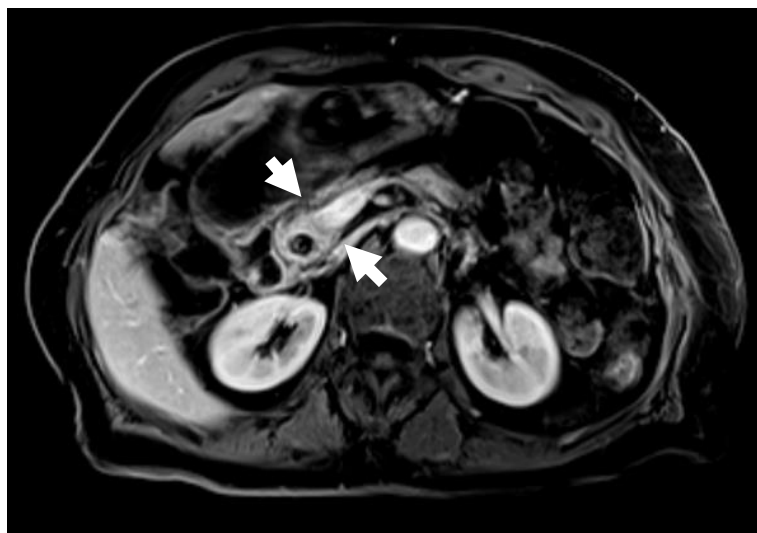
Включено 89 пациентов, которым выполнена ПДР по поводу рака ОЖП. Общая характеристика исследуемой группы больных представлена в таблице 32.

Таблица 32 – Общая характеристика исследуемой группы больных раком общего желчного протока

Характеристика	N=89 (100%)
Пол	
• Женский	33 (37,1%)
• Мужской	56 (62,9%)
Возраст	
• менее 30 лет	1 (1,1%)
• 30-49 лет	9 (10,1%)
• 50-69 лет	66 (74,2%)
• 70 лет и более	13 (14,6%)
Сахарный диабет	
• Есть	1 (1,1%)
• Нет	88 (98,9%)
ASA	
• 1-2	63 (70,8%)
• 3-4	26 (29,2%)
Индекс коморбидности Чарлсона	
• 0-2	49 (55,1%)
• 3 и более	40 (44,9%)
Индекс массы тела	
• Менее 30	80 (89,9%)
• 30 и более	9 (10,1%)

Мужчин было 56 (62,9%), медиана возраста – 61,5 лет (30-77). Попытка морфологической верификации осуществлена у 56 больных (62,9%), в 23 случаях диагноз перед операцией был подтвержден (25,8%), еще в 10 высказано предположение о раке (11,2%).

По данным предоперационного обследования контакт опухоли с ВВ/ВБВ выявлен у пяти больных (5,6%), в том числе у двух больных (2,2%) – на протяжении половины окружности сосуда или более (Рисунок 94). Также в двух случае заподозрена инвазия ОПА (2,2%).



Опухоль терминального отдела общего желчного протока. Контакт воротной вены с опухолью на протяжении половины окружности (стрелки)

Рисунок 94 – Аксиальная МР-томограмма абдоминальной области, Т1 – взвешенное изображение, венозная фаза

Медиана предоперационного уровня СА 19-9 составила 48 Ед/мл (1,07 - 3917,0 Ед/мл). Нормальное значение маркера (менее 37 Ед/мл) было у 24 больных (27,0%), умеренное повышение (от 37 до 99 Ед/мл) выявлено у 17 (19,1%), еще у 22 уровень СА 19-9 был выше 99 Ед/мл (24,7%). У 26 больных предоперационный уровень СА 19-9 неизвестен (29,2%).

Медиана уровня РЭА перед операцией составила 2,195 нг/мл (0,21 – 250 нг/мл). Повышенный уровень РЭА отмечен у 15 (16,8%), нормальное значение маркера - у 37 (41,6%). Неизвестный статус РЭА был у 37 больных (41,6%). Медиана нейтрофильно-лимфоцитарного индекса до операции составила 1,97 (0,59 – 21,9).

На резекционном этапе осуществляли регионарную лимфодиссекцию, пересечение внепечёчных желчных протоков предпочитаем выполнять на уровне общего печёчного (91,0%, $n = 81$). Пересечение поджелудочной железы осуществляли по шейке железы с визуализацией главного панкреатического протока и ушиванием кровоточащих сосудов в плоскости резекции. На завершающем этапе ПДР осуществляем мобилизацию панкреатодуоденального комплекса от верхних брыжеечных сосудов. К резекции ВВ/ВБВ прибегали при их вовлечении. Характеристика лечения больных раком ОЖП отражена в таблице 33.

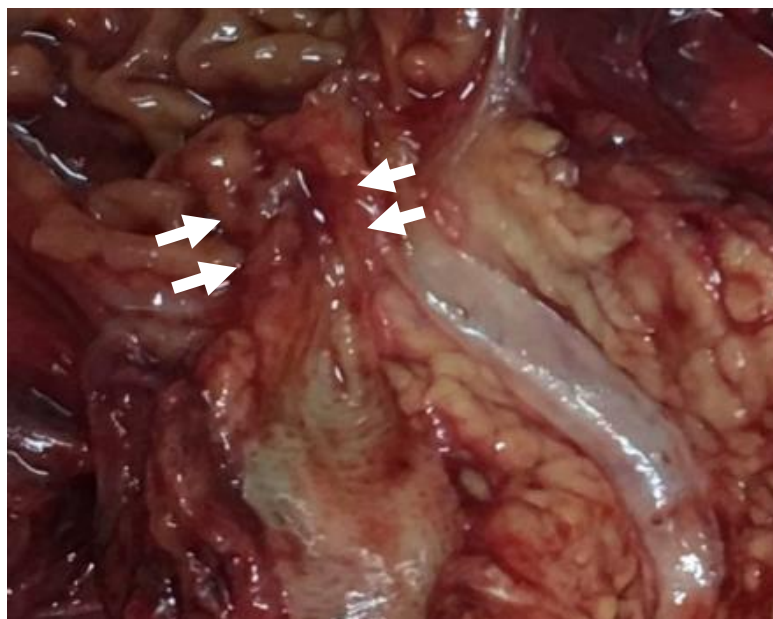
Таблица 33 – Характеристика лечения больных раком общего желчного протока

Характеристика	N=89 (100%)
Дренирование желчных протоков	
• Не было	7 (7,9%)
• ЧЧХС	41 (46,1%)
• БДА	9 (10,1%)
• Эндоскопическое билиарное дренирование	20 (22,5%)
• Открытая холецистостомия	6 (6,7%)
• Лапароскопическая холецистостомия	4 (4,5%)
• Чрескожная холецистостомия	1 (1,1%)
• Интраоперационное дренирование протока	1 (1,1%)
Схема адьювантной ХТ	
• Не проводилась	46 (51,2%)
• На основе гемцитабина	27 (30,3%)
• Капецитабин	15 (16,9%)
• Другие схемы	1 (1,1%)
Количество удаленных лимфатических узлов	
• До 6 лимфатических узлов включительно	45 (50,6%)
• 7 и более лимфатических узлов	44 (49,4%)
Радикальность операции	
• R0	78 (87,6%)
• R+	11 (12,3%)
Резекция сосудов	
• Нет	79 (88,8%)
• Верхней брыжеечной вены и/или воротной вены	10 (11,2%)
Обработка культи поджелудочной железы	
• Панкреатоеюноанастомоз традиционный	26 (40,5%)
• Блюмгарт (компрессионный анастомоз)	6 (6,7%)
• Панкреатогастроанастомоз	47 (52,8%)

ЧЧХС - чрескожная чреспечёночная холангиостомия, БДА – билиодигестивный анастомоз, ПДА - панкреатодигестивный анастомоз

У 49,4% (44 пациентов) больных было изучено 7 и более ЛУ. У 82 (92,1%) пациентов по поводу механической желтухи осуществлено дренирование желчных протоков, при этом у большинства была проведена ЧЧХС. Послеоперационная ХТ проводилась у 43 (48,3%) пациентов, у большей части больных – на основе гемцитабина.

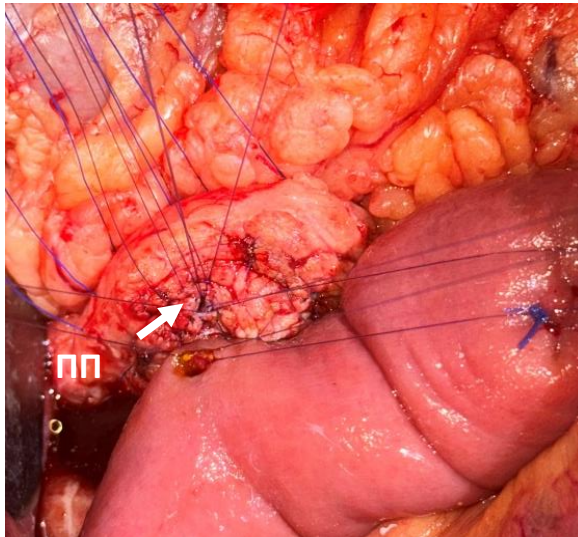
Отметим, что даже на резекционном этапе не всегда можно определенно высказаться о наличии опухоли в области ОЖП, часто природу стриктуры сложно определить и на разрезе (Рисунок 95).



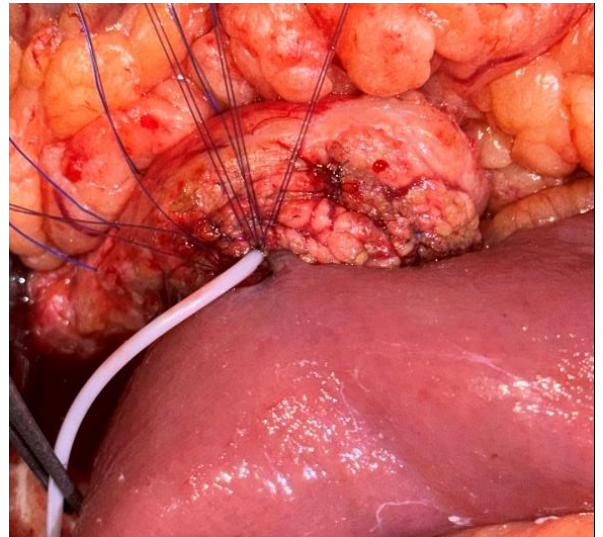
Макропрепарат рассечен вдоль общего желчного протока и главного панкреатического протока. В области терминального отдела общего желчного протока определяется стриктура, при морфологическом исследовании подтверждена ее опухолевая природа

Рисунок 95 – Рак общего желчного протока. Макропрепарат после панкреатодуоденальной резекции

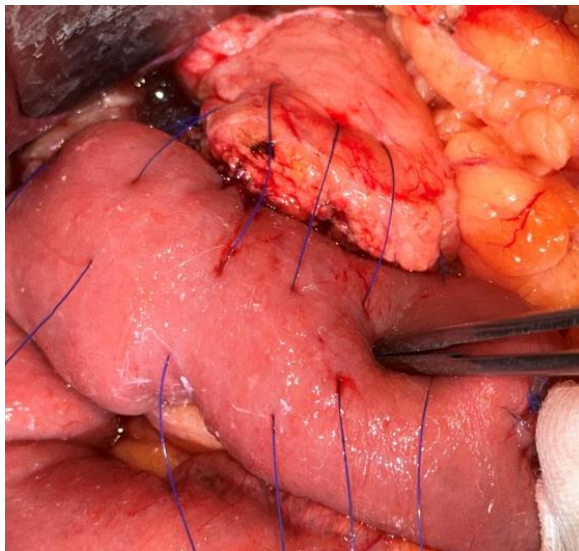
Реконструктивный этап зависил от состояния паренхимы железы. Практически всегда (91,0%, n = 81) формируем шов duct-to-mucosa. При неизменной «сочной» железе, что нередко встречается при опухолях периампулярной зоны, отдаем предпочтение компрессионному панкреатоэнтероанастомозу (6,7%, n = 6, Рисунок 96) ввиду чрезвычайно высокого риска несостоятельности швов.



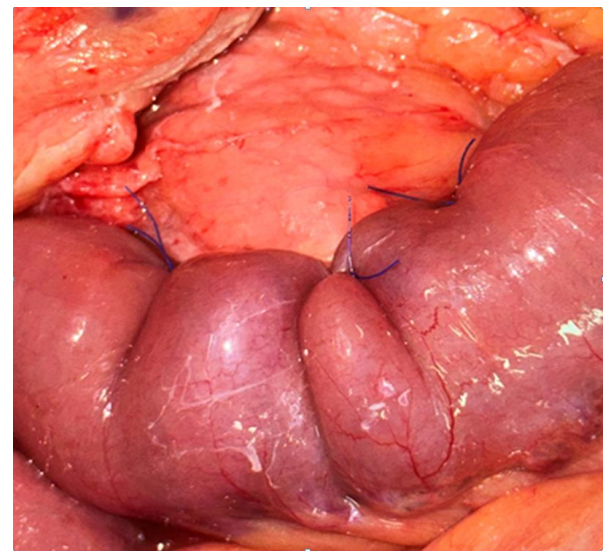
А.



Б.



В.



Г.

А. Диаметр панкреатического протока (ПП) – 2 мм. Транспаренхиматозные швы атравматичной нитью 3/0 проведены через серозно - мышечную оболочку задней полуокружности тощей кишки и через всю толщу поджелудочной железы, подвешены (на заднем плане), начато формирование внутреннего ряда нитью 5/0

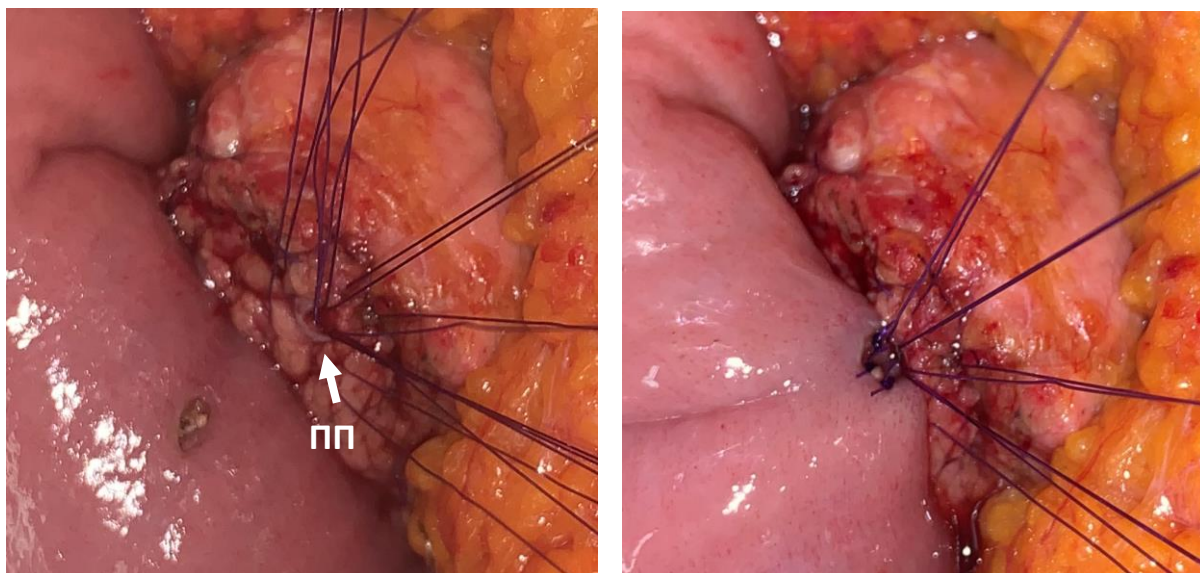
Б. На этапе формирования внутреннего ряда имплантирована внутрипанкреатическая часть дренажной трубки, соединяющей панкреатический проток и тонкую кишку

В. После имплантации панкреатической и интестинальной частей дренажной трубки сформирован внутренний ряд анастомоза, транспаренхиматозные швы проведены через серозно-мышечную оболочку передней полуокружности тощей кишки (передний план, область швов указана пинцетом

Г. Анастомоз сформирован

Рисунок 96 – Этапы формирования панкреатоэнтероанастомоза по Блумгарту

При фиброзированной железе, когда риск прорезывания швов невысок, выполняем традиционный одно- или двухрядный панкреатоэнтероанастомоз (40,4%, $n = 36$, Рисунок 97) или панкреатогастроанастомоз (52,8%, $n = 47$).



А.

Б.

А. Диаметр панкреатического протока (ПП) – 1,5 мм. Сформирован задний наружный ряд анастомоза, на панкреатическом протоке – подвешивающие лигатуры (нить 5/0) внутреннего ряда

Б. Начато формирование внутреннего ряда панкреатоэнтероанастомоза

Рисунок 97 – Этапы формирования двухрядного панкреатоэнтероанастомоза duct-to-mucosa.

Учитывая уровень пересечения ВЖП, формировали или гепатикоэнтероанастомоз (91,0%, $n = 81$), или холедохоэнтероанастомоз (9,0%). Предпочтение отдаем узловому однорядному шву (97,8%, $n = 87$). Непрерывный однорядный анастомоз сформирован в двух случаях (2,2%).

В одном случае проведено 6 курсов предоперационной химиотерапии по схеме CAPOX, комбинированный подход с использованием послеоперационной терапии применен в 47 случаях (52,8%). Более подробно о результатах комбинированной терапии будет отражено в разделе «дополнительная терапия при раке общего желчного протока» в конце главы.

5.2. Непосредственные результаты предоперационной желчной декомпрессии при раке общего желчного протока

Механическая желтуха отмечена у большинства больных раком ОЖП (95,5%, $n = 85$), медиана максимального содержания общего билирубина в сыворотке крови у всех 89 пациентов, и с желтухой и без нее, составила 318 мкмоль/л (9-568).

Как было отмечено в таблице 33, холецистостома для купирования желтухи установлена 11 пациентам, в шести случаях – во время лапаротомии, в четырех – лапароскопическим доступом, в одном – чрескожным. Осложнение в виде рецидива желтухи отмечено у одного больного, пациент оперирован на фоне гипербилирубинемии (о. билирубин 211 мкмоль/л). Еще в одном случае установлен дренаж в гепатикохоledoх через пузырный проток во время лапаротомии.

ЧЧХС на первом этапе выполнена 41 больному, осложнения развились у 11 (26,8%), в том числе Клавьен-Диндо III – у четырех – потребовалась переустановка холангиостомического дренажа (9,8%).

Эндоскопические процедуры осуществлены в 20 случаях, осложнения развились у половины ($n = 10$), отмечена тенденция к росту числа осложнений в этой группе, чем в группе ЧЧХС (50,0% против 26,8%, $p = 0,0901$). Осложнения третьей степени и выше отмечены у пяти (25%, $p = 0,272$), установлены чрескожные холангиостомы. В том числе в одном случае потребовалась лапаротомия с последующей ЧЧХС.

В итоге у пяти больных из двадцати (25,0%) в группе с эндоскопическим доступом развившиеся осложнения вынудили выполнить чрескожную манипуляцию (ЧЧХС), что в два раза чаще, чем необходимость редренирования (повторной ЧЧХС) у пациентов с ранее установленным холангиостомическим дренажем (9,8%, $n = 4$), однако разница недостоверна ($p = 0,272$).

Билиодигестивные анастомозы сформированы в девяти случаях, осложнений в этой группе не было. Семи пациентам дренирующие манипуляции не выполнялись ввиду отсутствия клинически значимой гипербилирубинемии (уровень общего билирубина не превышал 50 мкмоль/л) и холангита.

Медиана содержания общего билирубина в сыворотке крови перед операцией составила 21 мкмоль/л (16 – 211).

5.3. Результаты морфологического исследования при раке общего желчного протока

Срочное гистологическое исследование края резекции желчного протока осуществлено у 11 пациентов, ререзекция выполнена двум. Отметим, что в группе срочных исследований (и, соответственно, ререзекций) не было ни летальных исходов, ни несостоятельности гепатикоэнтероанастомоза.

На основании небольшого опыта можно сказать, что срочное исследование края резекции желчного протока не увеличило частоту радикальных вмешательств при раке ОЖП (90,9% против 87,2%, $p = 1,0$), но небольшое число наблюдений не позволяет сделать однозначного вывода о его целесообразности на основании наших данных. Так как эта процедура безопасна, а ререзекция не повлекла не привела к специфическим осложнениям (несостоятельности БДА), целесообразно рутинное применение срочного морфологического исследования края резекция протока у пациентов с опухолью ОЖП, если это может повлиять на объем операции.

Характеристика опухолевого процесса у больных раком общего желчного протока представлена в таблице 34.

Таблица 34 – Характеристика опухолевого процесса у больных раком общего желчного протока, данные морфологического исследования

Характеристика	N=89 (100%)
Инвазия в поджелудочную железу	
• Есть	62 (69,7%)
• Нет	27 (30,3%)
Ретроперитонеальная инвазия	
• Есть	45 (50,6%)
• Нет	44 (49,4%)
Периневральная инвазия	
• Экстрапанкреатическая	7 (7,9%)
• Интрапанкреатическая	4 (4,5%)
• Экстрапанкреатическая и интрапанкреатическая	24 (27,0%)
• Нет	54 (60,7%)
Сосудистая инвазия	
• Нет	85 (95,5%)
• Есть	4 (4,5%)

Стадия TNM (у трех нет данных - 3,4%)	
• Ia	7 (7,9%)
• Ib	11 (12,4%)
• IIa	40 (44,9%)
• IIb	23 (25,8%)
• IV	5 (5,6%)
Стадия T (у четырех нет данных - 4,5%)	
• T1	8 (9,0%)
• T2	14 (15,7%)
• T3	63 (70,8%)
Стадия N	
• N0	53 (70,8%)
• N+	26 (29,2%)
Наличие отдалённых метастазов	
• Есть	5 (5,6%)
• Нет	84 (94,4%)
Количество исследованных лимфатических узлов	
• До 6 лимфатических узлов включительно	45 (50,6%)
• 7 и более лимфатических узлов	44 (49,4%)
Радикальность операции	
• R0 резекция	78 (87,6%)
• R1-R2 резекция	11 (12,3%)

При патоморфологическом исследовании удаленного препарата (панкреатодуоденального комплекса) высокодифференцированная аденокарцинома выявлена у 22 (24,7%), умереннодифференцированная – у 46 (51,6%). Низкая степень дифференцировки отмечена у 19 пациентов (21,3%). У двух пациентов дифференцировка не была определена (2,2%). Радикальную операцию (R0) удалось осуществить в 78 случаях (87,6%), микроскопически нерадикальная операция выполнена девяти больным (R1 = 10,1%), макроскопически нерадикальная резекция (R2) осуществлена в двух случаях.

У большей части больных раком ОЖП отмечалась инвазия в поджелудочную железу (62 пациента, 69,7%), ретроперитонеальная инвазия – у половины пациентов (45 больных, 50,6%), периневральная инвазия – у 35 пациентов (39,3%), макрососудистая инвазия – у 4 (4,5%) пациентов.

Инвазия ВВ/ВБВ выявлена у 4 пациентов (4,5%). Медиана исследованных ЛУ достигла семи (0 – 108). Поражение регионарных лимфатических узлов выявлено у 26 больных (29,2%),

LNR в этой группе составила 0,236 (0,01 – 1,0). В четырех случаях выявлены метастазы в забрюшинных ЛУ (4,5%).

На основании патоморфологического исследования первая стадия (AJCC седьмой редакции) диагностирована у 18 больных (20,2%), в 40 случаях установлена ПА стадия (44,9%), у 23 больных – ПВ (25,8%). Четвертая стадия за счет метастазов в печени ($n = 1$) или метастазов в забрюшинных ЛУ ($n = 4$) диагностирована у пяти пациентов (5,6%). В трех случаях (3,4%) надежно установить стадию не удалось ввиду недостаточных данных патоморфологического исследования.

5.3. 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 из 89 (74,2%). Осложнения третьей степени и выше отмечены в 41,6% ($n = 37$). Панкреатическая фистула развилась у 29 больных (32,6%), в том числе у девяти – в сочетании с несостоятельностью БДА (10,1%). У четырех (4,5%) отмечена несостоятельность только БДА, без ПФ. Нарушение эвакуации из желудка выявлено у 21 пациента (23,6%). Внутривнутрибрюшное кровотечение развилось у двух больных (2,2%), еще у пяти (5,6%) выявлено желудочно-кишечное кровотечение. 90-дневная летальность составила 5,6% ($n = 5$). Непосредственные результаты ПДР у больных раком ОЖП представлена в таблице 35.

Таблица 35 – непосредственные результаты резекционного этапа у больных раком общего желчного протока

Характеристика	N=89 (100%)
Длительность операции	
• Менее 4 ч	40 (44,9%)
• 4 ч и более	45 (50,6%)
• Нет данных	4 (4,5%)
Объем интраоперационной кровопотери	
• До 500 мл	12 (13,5%)
• От 500 мл до 1 л	27 (30,3%)
• От 1 до 2 л	33 (37,1%)
• Более 2 л	14 (15,7%)
• Нет данных	3 (3,4%)

Панкреатическая фистула В/С	
• Нет	60 (67,4%)
• Есть	29 (32,6%)
Несостоятельность билиодигестивного анастомоза	
• Нет	76 (85,4%)
• Есть	13 (14,6%)
Гастростаз	
• Нет	68 (76,4%)
• Есть	21 (23,6%)
Кровотечение	
• Нет	82 (92,2%)
• Внутривнутрибрюшное кровотечение	2 (2,2%)
• Желудочно-кишечное кровотечение	5 (5,6%)
Частота послеоперационных осложнений по шкале Clavien-Dindo	
• 0	23 (25,8%)
• 1-2	29 (32,6%)
• 3-4	32 (35,9%)
• 5	5 (5,6%)

Мы выделили следующие факторы, потенциально способные влиять на риск развития послеоперационных осложнений 3 и более степени по шкале Clavien-Dindo: пол, возраст, наличие ретроперитонеальной/периневральной/вазкулярной инвазии, инвазии в поджелудочную железу, способ дренирования желчных протоков, проведение операции в объеме R+, длительность оперативного вмешательства ≥ 4 часов, интраоперационная кровопотеря 1200 мл и более, резекция сосудов, класс ASA, стадия заболевания, наличие пораженных регионарных ЛУ и отдалённых метастазов, уровень онкомаркера СА19-9. Влияние данных факторов на риск развития осложнений оценивалось с помощью однофакторного регрессионного анализа с использованием логистической регрессии, результаты которой представлены в таблице 36.

Таблица 36 - Влияние факторов на риск развития осложнений 3 и более степени у больных раком общего желчного протока – однофакторный регрессионный анализ

Фактор	P	ОР	95%ДИ
Женский пол	0,445	0,709	0,293-1,714
Возраст	0,049	1,052	1,001-1,106
Индекс коморбидности Чарлсона ≥ 3	0,713	1,175	0,498-2,771
Ретроперитонеальная инвазия	0,958	0,977	0,420-2,272

Продолжение таблицы 36

Периневральная инвазия	0,710	1,179	0,496-2,798
Инвазия в поджелудочную железу	0,680	0,407	0,273-1,692
Сосудистая инвазия	0,501	0,454	0,045-4,542
Наличие ЧЧХС	0,521	1,380	0,516-3,695
Проведение операции в объеме R+	0,227	2,037	0,642-6,457
Длительность операции 4 часа и более	0,478	0,884	0,628-1,243
Кровопотеря 1200 мл и более	0,396	0,579	0,146-2,046
Резекция сосудов	0,568	1,469	0,393-5,490
ASA3-4	0,302	1,625	0,646-4,085
Стадия Т3-4	0,143	0,479	0,179-1,281
Стадия N+	0,536	1,342	0,528-3,406
Стадия M1	0,956	0,949	0,150-6,001

ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ЧЧХС – чрескожная чреспечёночная холангиостомия

По данным проведенного нами однофакторного анализа только возраст ($OR = 1,052$, $p = 0,049$) влиял на риск развития клинически значимых осложнений у больных раком ОЖП, в связи с чем многофакторный анализ не проводился.

Осуществлен дополнительный анализ непосредственных результатов в зависимости от наличия сосудистой резекции. Как было указано выше, резекция ВВ/ВБВ выполнена десяти пациентам (11,2%), циркулярная резекция осуществлена в шести случаях (60%), в одном случае для пластики потребовалось применением синтетического сосудистого протеза, в остальных пяти сформирован сосудистый анастомоз конец в конец. Краевой резекцией ВВ/ВБВ удалось ограничиться в четырех случаях. Медиана кровопотери составила 2000 мл (700-7500 мл), что оказалось выше, чем в группе без сосудистой резекции (1100 мл, 70 - 3500 мл, $p = 0,0046$). Медиана времени операции 280 (220-360 мин) против 240 мин (180-260 мин), что также значимо выше, чем в контрольной группе ($p = 0,0276$).

Осложнения отмечены почти у всех больных с венозной резекцией (90,0%, $n = 9$), панкреатический свищ отмечен у четырех (40,0%), в том числе у одного пациента в сочетании с несостоятельностью БДА. В изолированном варианте несостоятельность БДА развилась у двух больных (20,0%). У четырех больных отмечен гастростаз (40,0%). Осложнения ПИА степени выявлены у шести (60,0%). Внутривольничной летальности в этой группе не было, но один пациент с циркулярной резекцией ВВ умер спустя 2 месяца от операции от тромбоэмболии легочной артерии (90-дневная летальность = 10,0%).

В группе ПДР без сосудистых резекций осложнения развились у 57 пациентов (72,2%), разница не значима при сравнении с группой без сосудистых резекций ($p = 0,443$). Панкреатическая фистула отмечена у 25 больных (31,6%), в том числе у восьми (10,1%) в

сочетании с несостоятельностью БДА. Еще у двух выявлена несостоятельность БДА без панкреатической фистулы (2,5%). Гастростаз отмечен у 17 больных (21,5%), пневмония – у шести (7,6%).

У двух пациентов развилось внутрибрюшное кровотечение (2,5%), у семи – кровотечение из верхних отделов ЖКТ (8,9%).

В группе пациентов без резекции сосудов осложнения третьей степени и выше выявлены у 31 больного (39,2%), что было сопоставимо в группе с сосудистой резекцией, $p = 0,308$.

Летальность от послеоперационных осложнений (в 90 - дневный период) составила 5,1% ($n = 4$), что достоверно не отличается от группы с сосудистой резекцией ($p = 0,457$). У двух пациентов на фоне панкреатической фистулы развился сепсис, полиорганная недостаточность. В одном из вышеупомянутых случаев с панкреатической фистулой также развился тромбоз ВВ/ВБВ. В двух случаях развилась картина сепсиса, при этом данных за несостоятельность какого-либо анастомоза, или признаков панкреатической фистулы получено не было. У одного пациента выявлен абсцесс брюшной полости вне связи с поджелудочной железой, который потребовал дренирования. В другом случае источником сепсиса явилась двухсторонняя пневмония без убедительных признаков очага воспаления со стороны брюшной полости.

Изучена частота осложнений в зависимости от вида сформированного ПДА. Отметим, что в группе с компрессионным панкреатоэнтероанастомозом у всех больных отмечена панкреатическая фистула, что выше, чем в группе с традиционным панкреатоэнтероанастомозом (30,6%, $p = 0,002$) и панкреатогастроанастомозом (29,7%, $p = 0,002$). Однако, учитывая, что компрессионный анастомоз выполнялся исключительно при «сочной», не измененной железе, то есть при условии, когда развитие осложнений со стороны культи железы практически неизбежны, такой результат вполне объясним. Также у всех пациентов с компрессионным анастомозом потребовались малоинвазивные вмешательства (осложнения III A степени), что достоверно выше при сравнении риска развития осложнений III степени и выше в группе традиционного панкреатоэнтероанастомоза (33,3%, $p = 0,004$). С другой стороны, в этой группе не было осложнений выше IIIA степени, соответственно, не требовались повторные полостные вмешательства, не было признаков органной недостаточности, не было летальных случаев. Отметим, что 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 по этому показателю не достигла значимости при сравнении ни с одной из групп. Непосредственные результаты ПДР в зависимости от реконструктивного этапа отражены в таблице 37.

Таблица 37 - Непосредственные результаты хирургического этапа при раке общего желчного протока в зависимости от вида панкреатодигестивного анастомоза

Параметр	Компрессионный панкреатоэнтеро- анастомоз	Традиционный анастомоз		p
		панкреато- энтеро	панкреато- гастро	
	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)	
Осложнения	6 (100%)	28 (77,8%)	32 (68,1%)	$> 0,05^*$
Фистула	6 (100%)	11 (30,6%)	14 (29,7%)	$0,002^1$ $0,002^2$
Осложнения $\geq$ III ст	6 (100%)	12 (33,3%)	19 (40,4%)	$0,004^1$ $0,009^2$
Панкреонекроз	0	0	3 (6,4%)	$> 0,05^*$
Релапаротомия	0	0	6 (12,8%)	$0,034^3$
Летальный исход	0	1 (2,7%)	4 (8,5%)	$0,382^3$
Всего	6	36	47	89

* - критерий достоверности между любой из групп, ¹ – критерий достоверности «р» между первой и второй группами, ² – критерий достоверности «р» между первой и третьей группами, ³ – критерий достоверности «р» между второй и третьей группами

Не отмечено увеличения риска осложнений в случае расширения объема лимфодиссекции с удалением семи ЛУ и более (Таблица 38). Также не отмечено достоверного влияния объема лимфодиссекции на частоту осложнений $\geq$ III степени (45,5% против 35,6%, $p = 0,392$), риск развития панкреонекроза (4,5% против 2,2%, $p = 0,616$), и уровень летальности (6,8% против 4,4%, $p = 0,677$). Отметим, что в этой группе пациентов с более обширной лимфодиссекцией в два раза чаще выполнялись сосудистые резекции (отмечена статистически незначимая ассоциация, $p = 0,197$).

Таблица 38 - Непосредственные результаты хирургического этапа при раке ОЖП в зависимости от объема лимфодиссекции

Параметр	Удаление ≥ 7 ЛУ и n (%)	Удаление < 7 ЛУ n (%)	p
Осложнения	32 (72,7%)	34 (75,6%)	0,812
Осложнения $\geq$ III степени	20 (45,5%)	16 (35,6%)	0,392
Панкреонекроз	2 (4,5%)	1 (2,2%)	0,616
Летальность	3 (6,8%)	2 (4,4%)	0,677
Резекция ВВ	7 (15,9%)	3 (6,7%)	0,197
Всего	44	45	89

5.5. Анализ отдалённых результатов хирургического и комбинированного лечения при раке общего желчного протока. Факторы прогноза

При исключении непрослеженных пациентов ($n = 4$) общая пятилетняя выживаемость среди оставшихся 85 больных вне зависимости от стадии, радикализма, наличия адъювантной терапии и наличия факторов неблагоприятного прогноза составила 32,1%, медиана ОВ достигла 33 месяцев. Медиана БРВ составила 19 месяцев, трехлетняя БРВ – 39,6% (Рисунок 98).

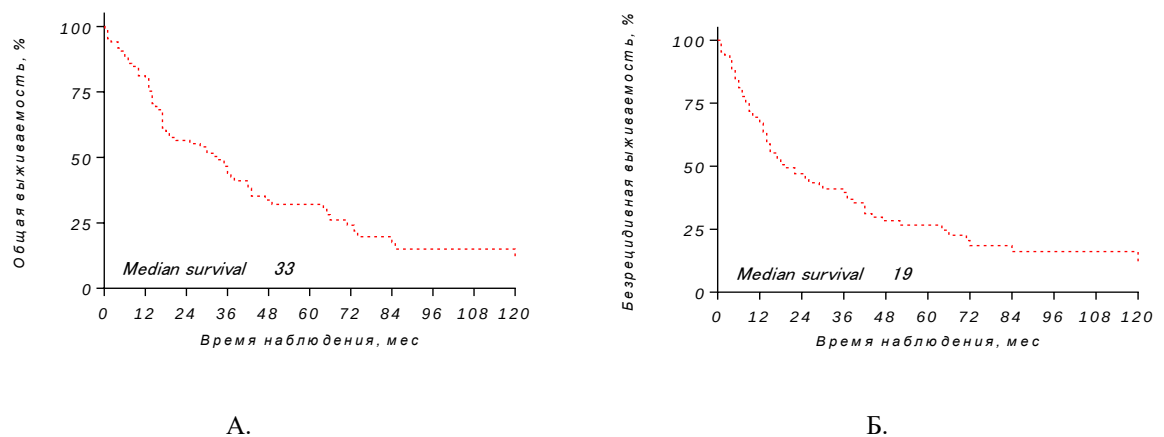
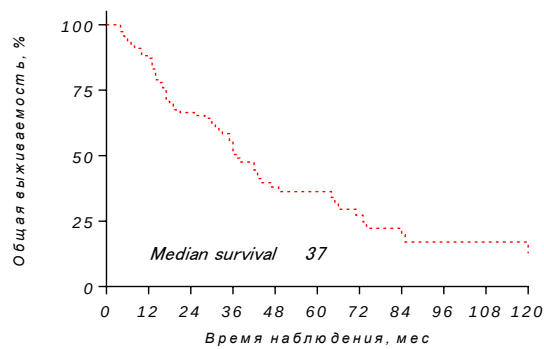
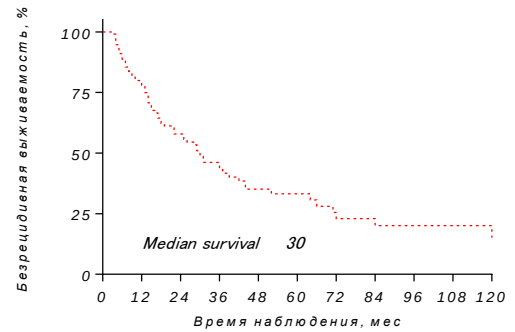


Рисунок 98 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при раке общего желчного протока в общей группе прослеженных пациентов ($n = 85$)

Из дальнейшего анализа были исключены данные пациентов, умерших от послеоперационных осложнений на этапе госпитализации ($n = 4$), или после выписки, но в течение 90 дней после операции ($n = 1$), а также пациент с метастазами в печени ($n = 1$), пятилетняя ОВ среди оставшихся пациентов ($n = 79$) составила 36,3%, медиана ОВ достигла 37 месяцев (Рисунок 99А). Стоит отметить неплохие результаты при оценке БРВ – медиана БРВ достигла 30 месяцев, трехлетняя БРВ составила 46,2% (Рисунок 99Б).



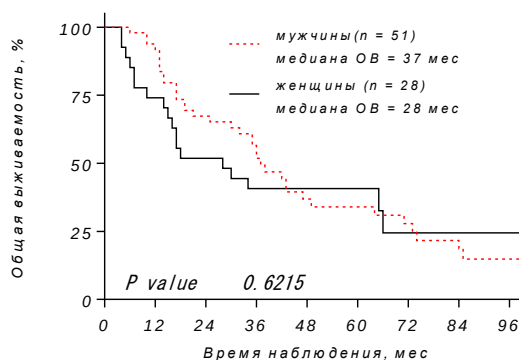
А.



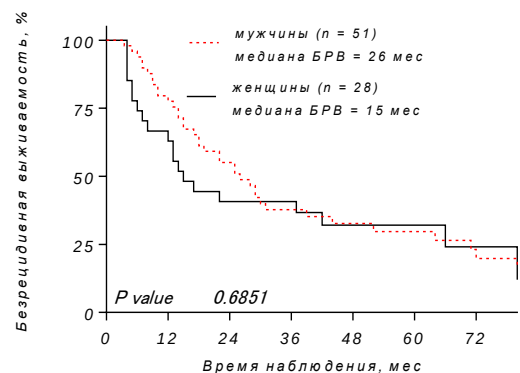
Б.

Рисунок 99 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при раке общего желчного протока в группе пациентов, отобранных анализа отдалённых результатов

Данные 79 прослеженных пациентов, не умерших в 90-дневный послеоперационный период с R0-R1 резекцией, без отдалённых метастазов (включены пациенты с пораженными нерегионарными ЛУ, $n = 3$) послужили материалом для дальнейшего анализа отдалённых результатов и определения факторов неблагоприятного прогноза. Не выявлено влияния пола (Рисунок 100) на отдалённые результаты, пятилетняя ОВ составила 34,0% среди мужчин и 40,7% у женщин, медиана ОВ достигла 37 месяцев у лиц мужского пола и 28 месяцев – женского, $p = 0,622$. Трехлетняя БРВ достигла 37,7% в группе мужчин и 40,7% в группе женщин, медиана БРВ составила, соответственно, 26 и 15 месяцев, $p = 0,685$.



А.



Б.

Рисунок 100 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при раке общего желчного протока в зависимости от пола

Также не отмечено достоверного ухудшения отдалённых результатов в группе пациентов 65 лет и старше (Рисунок 101), медиана ОВ составила 27,5 месяцев, медиана БРВ достигла 22 месяцев, что значимо не отличалось от аналогичных показателей в группе более

молодых пациентов, где медиана ОВ составила 37 месяцев ($p = 0,329$), а медиана БРВ – 22 месяца ($p = 0,793$).

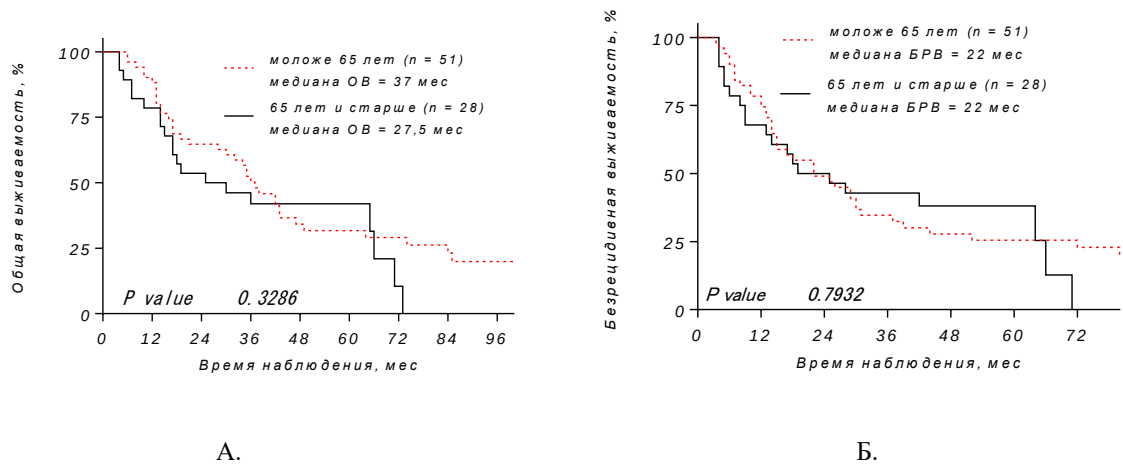


Рисунок 101 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при раке общего желчного протока в зависимости от возраста

Статус пациентов по шкале ASA также достоверно не повлиял на отдалённые результаты (Рисунок 102), медиана ОВ составила 32 месяца при ASA более двух против 43 при ASA I-II, $p = 0,204$. БРВ также не отличалась ($p = 0,726$).

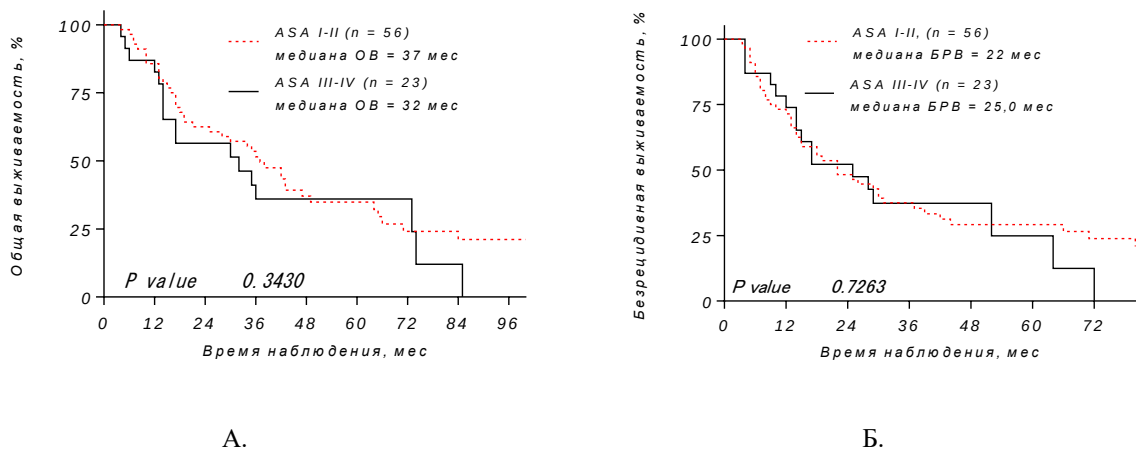


Рисунок 102 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при раке общего желчного протока в зависимости от статуса по шкале американской ассоциации анестезиологов ASA

ИМТ ≥ 30 значимо не повлиял ни на ОВ ($p = 0,490$), ни на БРВ ($p = 0,378$), результаты отражены на рисунке 103.

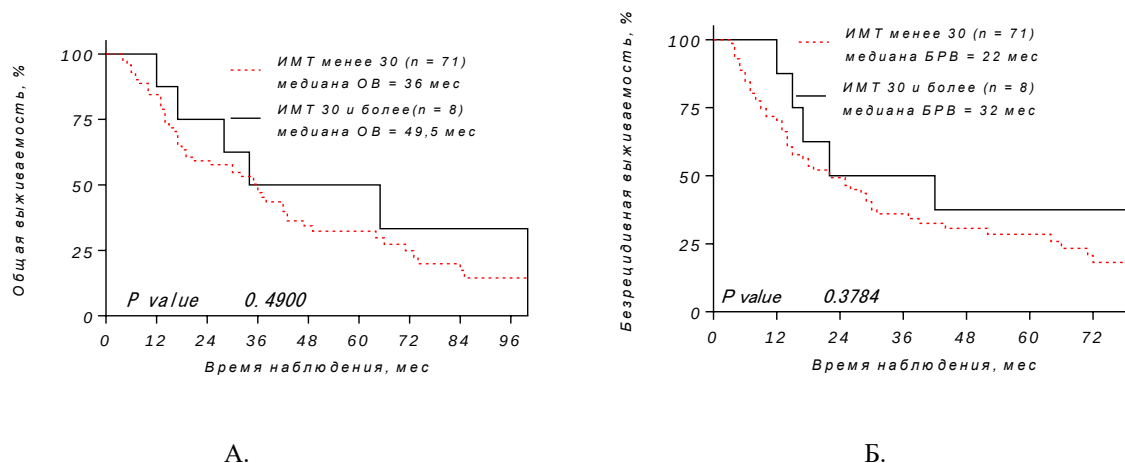


Рисунок 103 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при раке общего желчного протока в зависимости от индекса массы тела (ИМТ)

Достоверного влияния на отдалённые результаты отсутствие значимых жалоб и симптомов заболевания (ECOG 0-1) не оказало (Рисунок 104), но отметим небольшое количество пациентов, у которых не было бы признаков заболевания, или они не приводили к снижению активности ($n = 5$). Медиана ОВ достигла 42 месяцев в группе больных с ECOG 0-1 против 35 месяцев в группе с ECOG 2 и более, $p = 0,207$. Медиана БРВ составила, соответственно 37 и 22 месяца, $p = 0,325$.

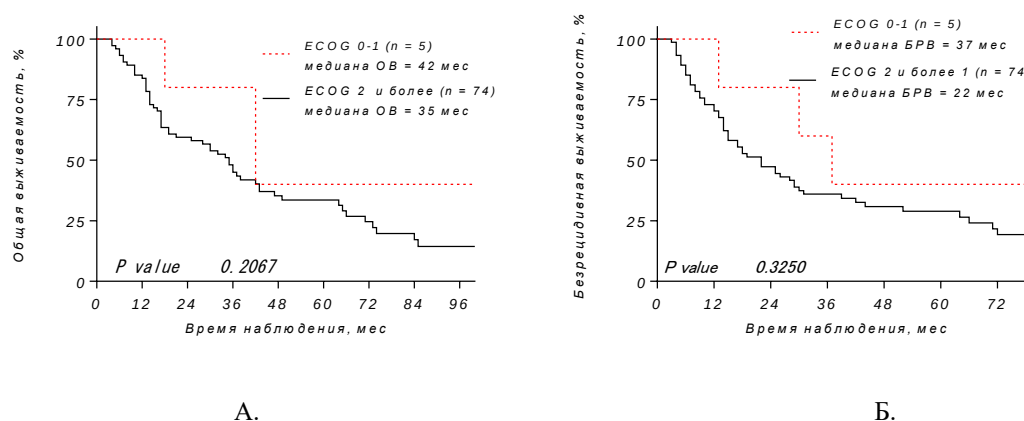


Рисунок 104 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при раке общего желчного протока в зависимости от статуса ECOG

Поражение ЛУ ухудшило отдалённые результаты при однофакторном анализе (Рисунок 105). Пятилетняя ОВ составила 18,2% против 41,3%, медиана ОВ достигла лишь 17 месяцев против 42, отмечена тенденция ($p = 0,0501$). Безрецидивная выживаемость в группе с лимфогенными метастазами составила 13,5 месяцев, трехлетняя БРВ – 13,6%. В группе

сравнения медиана БРВ достигла 30 месяцев, трехлетняя БРВ составила 46,6%, разница достоверна ($p = 0,0141$). Но при многофакторном анализе признак свою значимость потерял.

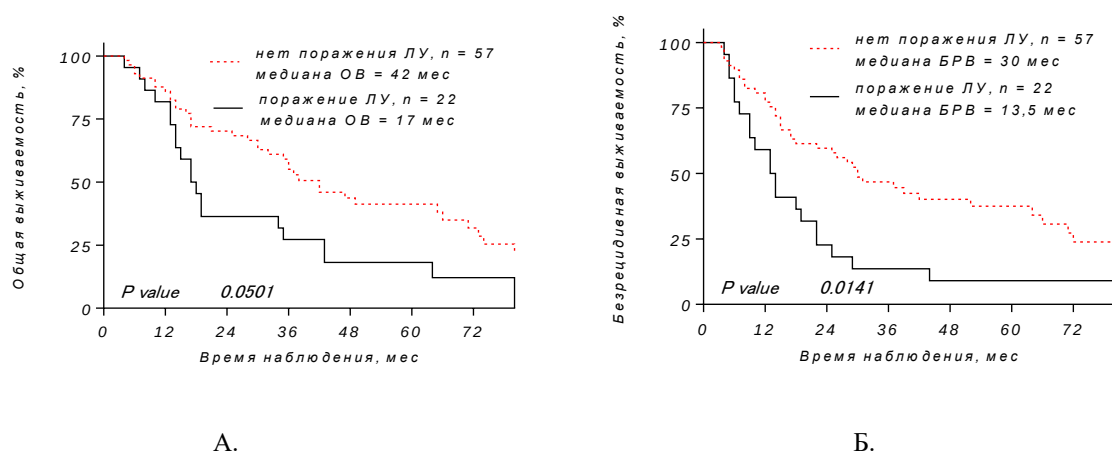


Рисунок 105 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при раке общего желчного протока в зависимости от наличия лимфогенных метастазов

Локализация лимфогенных метастазов – в пределах регионарного метастазирования или вне этой зоны ($n = 3$) – при однофакторном анализе значимо повлияла на ОВ: медиана ОВ достигла 14 месяцев при поражении нерегионарных ЛУ против 19 месяцев в группе больных с регионарными метастазами, $p = 0,0308$. При многофакторном анализе отмечена тенденция в ухудшении ОВ при отдалённых лимфогенных метастазах ($p = 0,076$). На БРВ значимого влияния локализация лимфогенных метастазов не оказала: медиана БРВ при поражении ЛУ забрюшинного лимфоколлектора составила 9 месяцев против 14, $p = 0,182$.

При микроскопически радикальной операции ОВ оказалась выше, чем при нерадикальной операции, пятилетняя ОВ составила 37,0% против 12,5%, медиана ОВ достигла 37 месяцев против 14, наметилась тенденция к снижению ОВ при нерадикальной резекции, $p = 0,090$ (Рисунок 106А). Также отмечена тенденция в ухудшении БРВ при микроскопически нерадикальной операции, трехлетняя БРВ снизилась с 40,3% при R0 резекции до 12,5% при R1, $p = 0,0916$. Медиана БРВ составила 8,5 месяцев при R1 резекции против 25 (Рисунок 106Б).

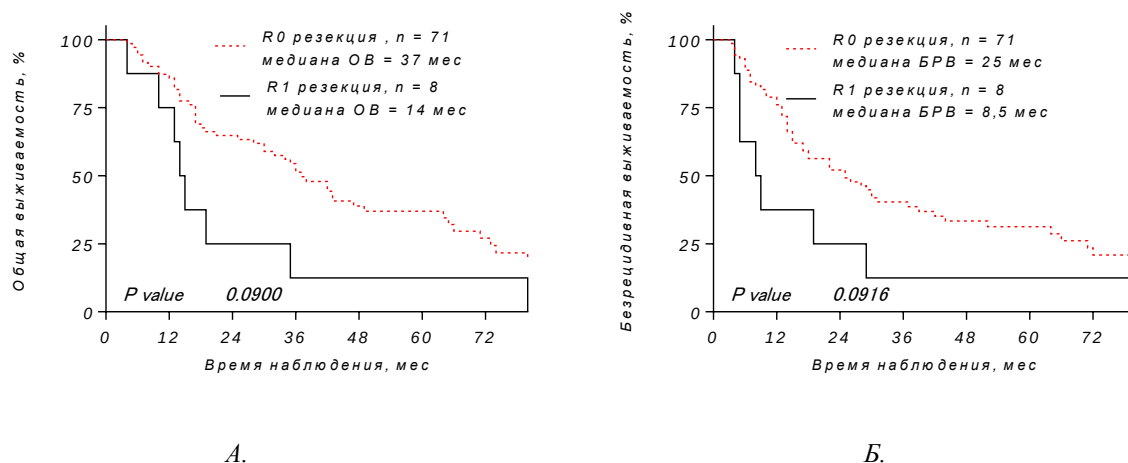


Рисунок 106 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при раке общего желчного протока в зависимости от микроскопического статуса края резекции

На основании нашего опыта, срочное морфологическое исследование края резекции желчного протока не повлияла на отдалённые результаты: медиана ОВ = 43 месяца против 35 месяцев, $p = 0,77$. Медиана БРВ составила 29 месяцев в группе срочного исследования против 20,5 месяцев, $p = 0,76$ (Рисунок 107).

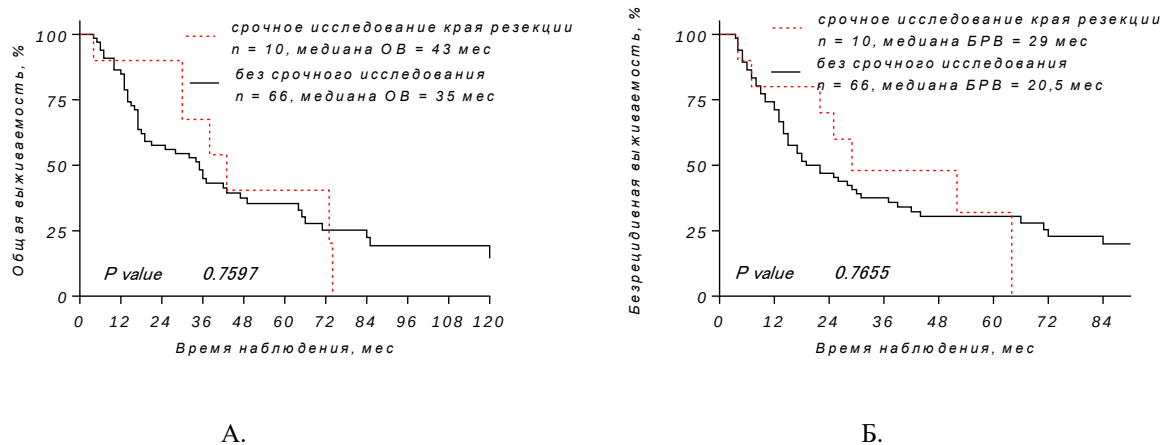


Рисунок 107 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) выживаемость при раке общего желчного протока в зависимости от выполненного интраоперационного срочного морфологического исследования

В группе высокодифференцированных опухолей общая выживаемость оказалась достоверно выше, пятилетняя ОВ составила 53,3% против 28,8%, медиана ОВ достигла 65 месяцев против 30, $p = 0,0076$ (Рисунок 108А). Высокая степень дифференцировки также положительно отразилась на БРВ, трехлетняя БРВ достигла 57,0% против 37,1%, медиана БРВ составила 40 месяцев против 17, $p = 0,0197$ (Рисунок 108Б). Стоит указать, что в этот анализ не

включены результаты лечения пациента, у которого не удалось выяснить степень дифференцировки опухоли. Фактор сохранил свое значение при многофакторном анализе.

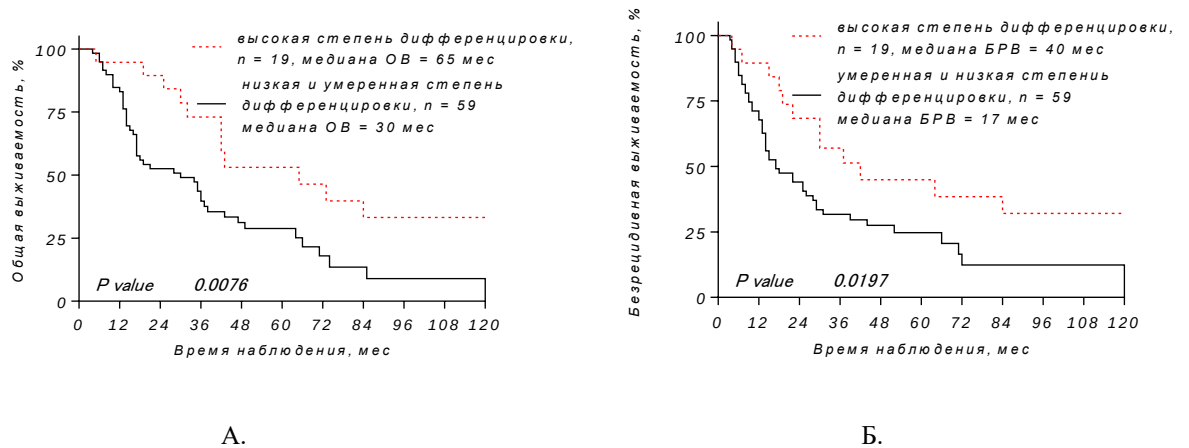


Рисунок 108 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при раке общего желчного протока в зависимости от дифференцировки

Сосудистая резекция ($n = 9$) значительно не повлияла на отдаленные результаты (Рисунок 109), пятилетняя ОВ в этой группе достигла 29,6% (против 35,1%), медиана ОВ составила 26 месяцев против 36, $p = 0,235$. При этом стоит обратить внимание на отсутствие выживаемости в этой группе после 74 месяцев наблюдения. Отметим, что и трехлетняя БРВ была сопоставима в обеих группах (33,3% при резекции сосудов и 38,0% при отсутствии сосудистой резекции) при том, что в течение шести лет рецидив заболевания отмечен у всех пациентов в группе венозных резекций, медиана БРВ составила 19 месяцев против 23,5 месяцев, $p = 0,249$.

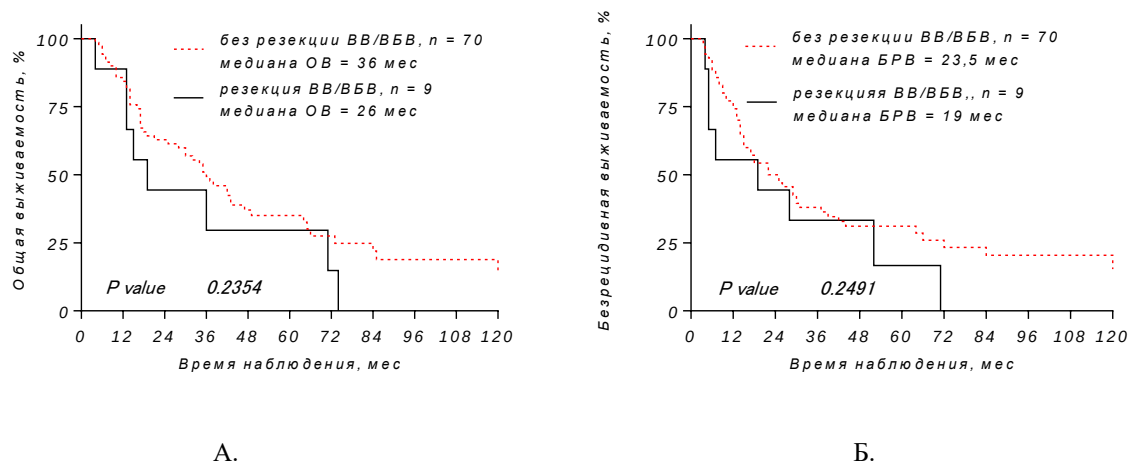
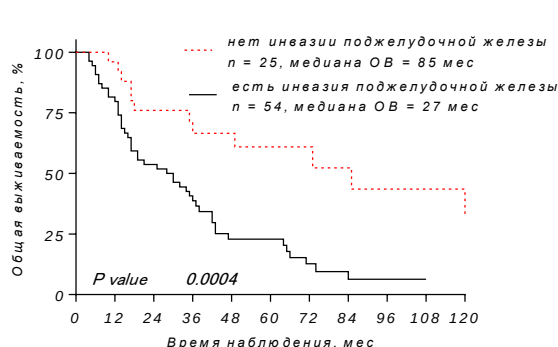


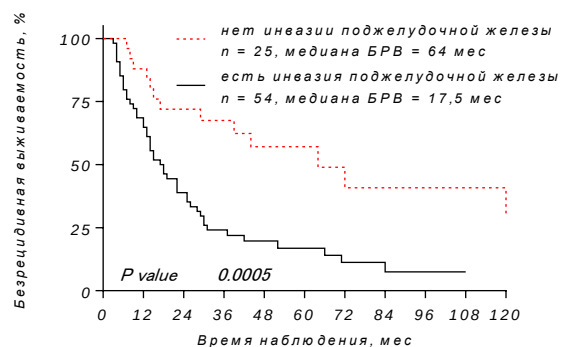
Рисунок 109 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при раке общего желчного протока в зависимости от необходимости резекции воротной/верхней брыжеечной вен

Инвазия ВВ/ВБВ также достоверно не повлияла на прогноз, не ухудшив ни ОВ (медиана ОВ в группе без инвазии - 36 месяцев против 35 месяцев в группе с инвазией ВВ, $p = 0,9439$), ни БРВ (медиана БРВ оказалась даже выше в группе больных с инвазией, 40 месяцев против 22 месяцев, но разница недостоверна, $p = 0,9948$). Отметим, что в этой группе не было пятилетней ОВ, а число пациентов невелико, что не позволяет сделать однозначные выводы ($n=4$).

С другой стороны, инвазия поджелудочной железы значительно ухудшила отдалённые результаты (Рисунок 110). Медиана ОВ составила 27 месяцев против 85, $p = 0,0004$. Пятилетняя выживаемость составила 22,8% в группе с инвазией против 61,0% в группе без инвазии в железу. Также отметим отрицательное влияние этого фактора на БРВ. Трёхлетняя БРВ составила 24,1% при наличии панкреатической инвазии против 67,5%, медиана БРВ достигла 17 месяцев против 64, разница статистически значима ($p = 0,0004$).



А.



Б.

Рисунок 110 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при раке общего желчного протока в зависимости от наличия панкреатической инвазии

Ретроперитонеальная инвазия ($n = 38$) также значительно ухудшила отдалённые результаты (Рисунок 111). Пятилетняя ОВ в группе без РПИ была достигла 62,9% (против 5,8%), медиана ОВ составила 71 месяц против 17 месяцев при наличии РПИ, $p < 0,0001$. Медиана БРВ достигла лишь 14 месяцев, трёхлетняя БРВ составила 5,3%. Медиана БРВ в группе без РПИ достигла 66 месяцев, трёхлетняя БРВ – 67,9%, более того, в этой группе отмечена высокая пятилетняя БРВ - 56,2%, $p < 0,0001$. РПИ – независимый фактор прогноза, при котором кратно возрастают риск рецидива (ОР 5,35; 95%ДИ 2,56-11,1, $p < 0,001$) и риск смерти (ОР 4,21; 95%ДВ 2,08-8,49, $p < 0,001$).

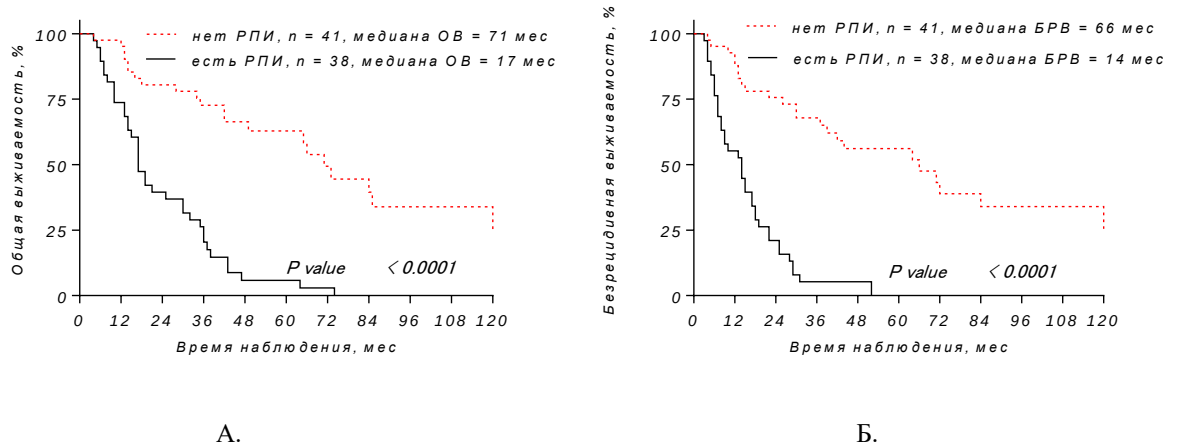


Рисунок 111 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при раке общего желчного протока в зависимости от наличия ретроперитонеальной инвазии

Перинеуральная инвазия также ухудшила отдалённые результаты, отмечена статистически незначимая ассоциация (Рисунок 112). Отметим, что в этой группе была значительно ниже как общая выживаемость (пятилетняя ОВ - 22,9% против 42,8%, $p = 0,165$), так и безрецидивная (трехлетняя БРВ составила 25,8% в против 45,4% при отсутствии инвазии, $p = 0,186$). Несмотря на то, что при однофакторном анализе ухудшение отдалённых результатов отмечено в виде статистически незначимой ассоциации, в последующем, при многофакторном анализе отмечена тенденция в увеличении риска смерти (ОР 1,78; 95% ДИ 1,00-3,23, $p = 0,051$) и рецидива (ОР 1,69; 95%ДИ 3,03-0,94, $p = 0,077$) при наличии ПНИ.

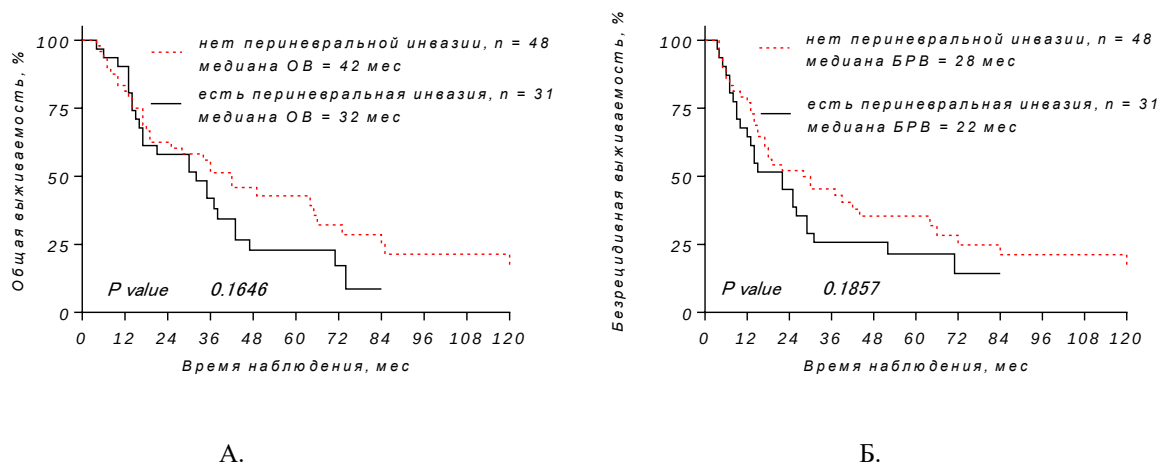


Рисунок 112 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при раке общего желчного протока в зависимости наличия перинеуральной инвазии

Объем лимфодиссекции с удалением 7 ЛУ и более (Рисунок 113А) достоверно не повлиял на ОВ (медиана 36 месяцев против 35,5 $p = 0,512$), несмотря на то, то пятилетняя ОВ

была несколько выше в группе более адекватной лимфодиссекции (40,5% против 29,2%). Трехлетняя БРВ (Рисунок 113Б) также была выше в группе с более адекватной лимфодиссекцией (33,7% против 22,5%), но разница не достоверна ($p = 0,640$).

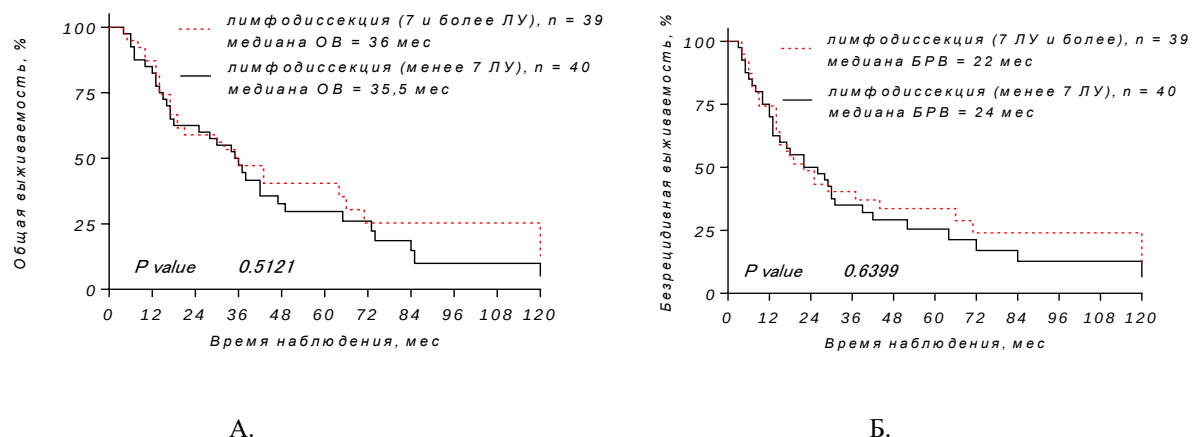


Рисунок 113 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при раке общего желчного протока в зависимости объема лимфодиссекции (до 7 лимфатических узлов против 7 и более узлов) в общей группе пациентов вне зависимости от наличия лимфогенных метастазов

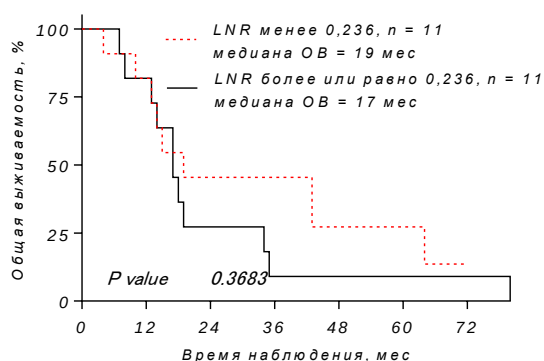
Удаление 12 ЛУ и более ($n = 18$) также не привело к увеличению ни общей (медиана ОВ = 36 месяцев против 35, $p = 0,647$), ни безрецидивной выживаемости (медиана БРВ = 25 месяцев против 22, $p = 0,436$). Число 12 в качестве пограничного применено как одно из используемых в литературе значений для оценки адекватности лимфодиссекции при раке ОЖП [259].

В группе без поражения ЛУ ($n = 57$) более тщательная лимфодиссекция с удалением 7 ЛУ и более также не привела к улучшению отдалённых результатов, медиана ОВ составила 38 месяцев против 40, $p = 0,2035$.

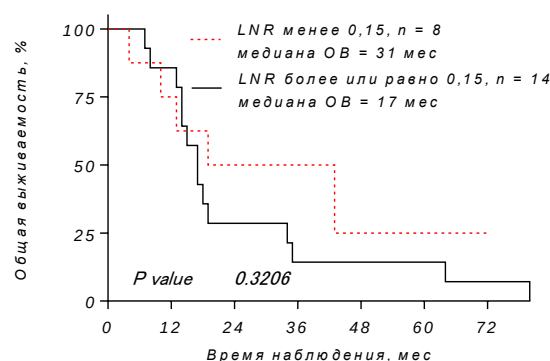
Кроме того, в группе с поражением ЛУ ($n = 22$) удалением семи и более ЛУ ($n = 14$) также не позволила достоверно улучшить отдалённые результаты, медиана ОВ составила 18 месяцев против 17,5 месяцев, $p = 0,688$.

Дополнительно изучено влияние такого параметра на отдалённые результаты, как соотношение между пораженными и удаленными лимфатическими узлами (Рисунок 114). В случае применения пограничного значения медианы в исследуемой группе (0,236) отмечено увеличение пятилетней ОВ в группе с более низким значением этого показателя (27,3% против 9,1%), но разница статистически незначима ($p = 0,368$), а медианы ОВ были идентичны (18 месяцев против 16). При использовании в качестве cut-off значения $LNR = 0,15$ (часто

используемое в литературе) можно также отметить некоторое улучшение отдалённых результатов при более низком значении LNR (пятилетняя ОБ достигла 25,5% против 14,3%, $p = 0,321$, медиана ОБ = 31 месяц против 17), но разница получена в виде статистически незначимой ассоциации.



А.



Б.

LNR – соотношение между пораженными и удаленными лимфатическими узлами

Рисунок 114 – Общая выживаемость при раке общего желчного протока в группе с лимфогенными метастазами ($n = 22$) в зависимости от соотношения пораженных к удаленным лимфатическим узлам с применением пограничного значения 0,236 (А) и 0,15 (Б)

Наличие гемотрансфузии ($n = 23$) не повлияло на отдаленные результаты. Медиана ОБ составила 39 месяцев при отсутствии переливания компонентов крови, содержащих эритроциты, против 31 месяца при наличии гемотрансфузии, $p = 0,761$. Медиана БРВ достигла 22 месяца против 13, соответственно, $p = 0,518$.

При изучении влияния уровня маркеров отметим тенденцию к ухудшению как ОБ, так и БРВ при повышенном уровне СА 19-9 (более 37 Ед/мл). Пятилетняя ОБ при нормальном значении маркера почти двукратно превысила пятилетнюю ОБ в группе сравнения (47,4% против 28,5%, $p = 0,0792$). Медиана ОБ в группе с неповышенным уровнем маркера составила 43 месяца против 35 (Рисунок 115А).

Также наметилась тенденция в ухудшении БРВ при повышенном уровне СА 19-9, трехлетняя БРВ при нормальном уровне СА 19-9 составила 51,9% против 21,6% при повышенном уровне, $p = 0,072$ (Рисунок 115Б). У части пациентов, отобранных для изучения отдалённых результатов, ($n = 22$) уровень маркера неизвестен. Возможно, это явилось причиной того, что фактор свое значение при многофакторном анализе не продемонстрировал.

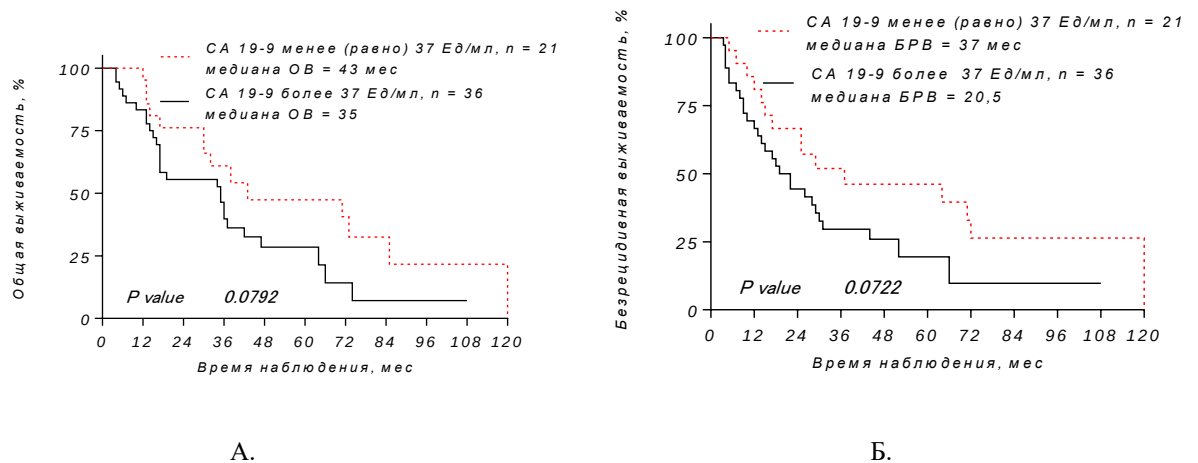


Рисунок 115 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при раке общего желчного протока в зависимости от уровня маркера СА 19-9 (пограничное значение – 37 Ед/мл)

При значении СА 19-9 = 48 Ед/мл (медиана в нашем исследовании) и более ($n = 30$) не выявлено значимого ухудшения ни ОВ ($p = 0,340$), ни БРВ ($p = 0,237$). При использовании значения «100 Ед/мл» в качестве пограничного уровня СА 19-9 разницы в отдалённых результатах не получено, медиана ОВ в обеих группах составила около трех лет ($p=0,973$), медиана БРВ составила 25 месяцев при более низком значении маркера (менее 100 Ед/мл) против 28 месяцев, $p = 0,785$ (Рисунок 116).

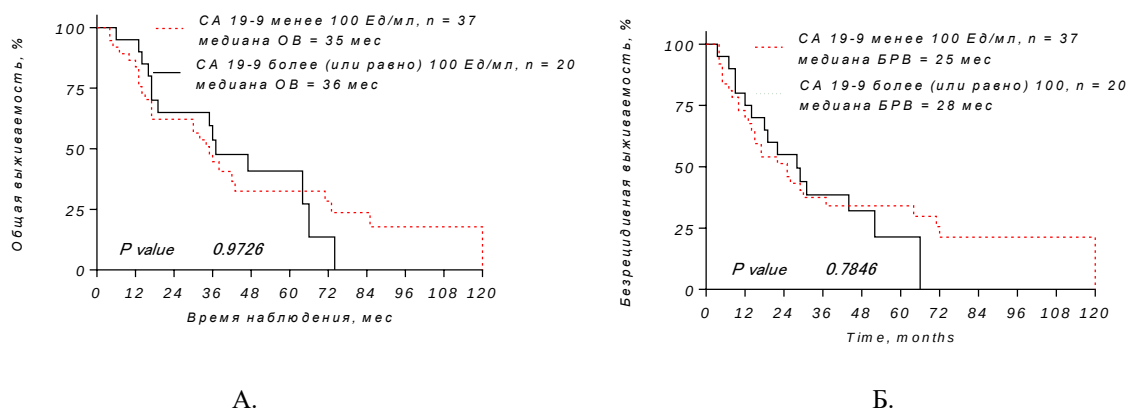
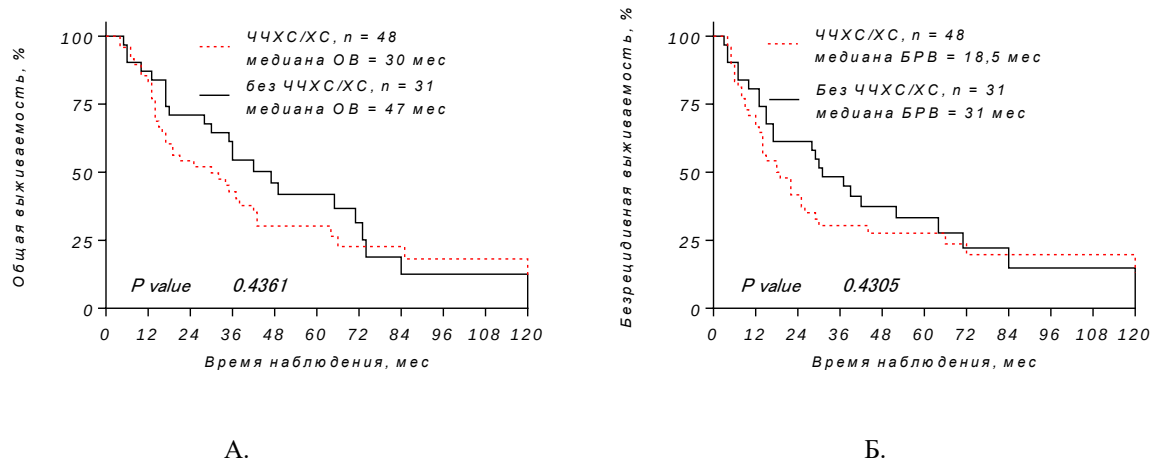


Рисунок 116 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при раке общего желчного протока в зависимости от уровня маркера СА 19-9 (пограничное значение – 100 Ед/мл)

Изучено влияние методов декомпрессии на отдалённые результаты (Рисунки 117-118).

Отметим, что предоперационные желчеотводящие процедуры, которые не исключают контакт желчи с брюшиной и раневым каналом (холангиостомы, холецистостомы и 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 не достоверна (Рисунок 117). Пятилетняя ОВ в группе холангио- и холецистостом составила 30,2 против 41,9%, трехлетняя БРВ – 30,4 против 45,4%, соответственно. В группу сравнения вошли пациенты, которым выполнены эндоскопические дренирующие процедуры ($n = 16$), БДА ($n = 9$), а также больные без предоперационного дренирования ($n = 6$).



Группы сравнения – пациенты с чрескожно выведенными дренажами (холангиостомами и холециостомами, $n = 48$) и пациенты без дренирования, с обходными анастомозами и транспапиллярными дренирования ($n = 31$)

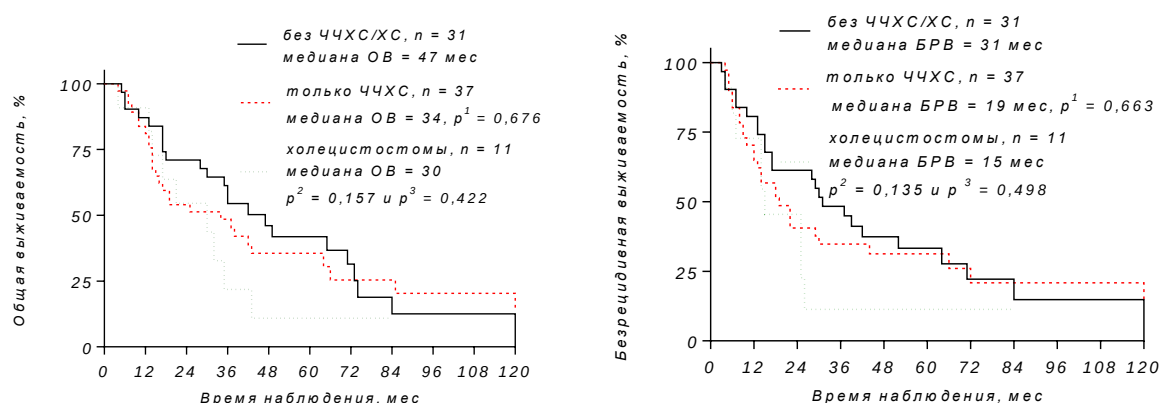
Рисунок 117 – Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость при раке общего желчного протока в зависимости от метода билиарной декомпрессии (чрескожные процедуры объединены)

Группа с чрескожно выведенными дренажами разделена на подгруппу больных с чрескожными холангиостомами ($n = 37$) и небольшую подгруппу пациентов с холециостомами ($n = 11$). В последнюю подгруппу также отнесен пациент с интраоперационным наружным дренированием гепатикохоледоха.

Дополнительный анализ также не выявил статистической разницы в отдалённых результатах между изученными подгруппами. Подчеркнем, что ни ОВ ($p = 0,676$), ни БРВ ($p = 0,663$) в подгруппе с антеградными чрескожными процедурами не отличались от аналогичных показателей в группе с ретроградными процедурами, билиодигестивными анастомозами или без предоперационной декомпрессии (Рисунок 118).

Отмечена статистически незначимая ассоциация в снижении медианы ОВ с 47 месяцев в группе эндоскопического дренирования/билиодигестивных анастомозов до 30 месяцев в группе

холецистостомий, $p = 0,157$. Не исключено, что отсутствие значимости связано с небольшим количеством пациентов в группе холецистостом ($n = 11$). Аналогичные результаты (отсутствие достоверного различия) получены при сравнении БРВ в подгруппах с ЧЧХС ($n = 37$, медиана БРВ = 19 месяцев) против группы с холецистостомами ($n = 11$, медиана БРВ = 15 месяцев) и группой без ЧЧХС и без холецистостом ($n = 31$, медиана БРВ = 31 мес). Наиболее близка к значимой разница в БРВ также между подгруппой без холецисто- и холангиостом и подгруппой холецистостом ($p = 0,135$).



А.

Б.

Группы сравнения – пациенты без наружных чрескожных дренажей (группа 1, $n = 31$), пациенты с ЧЧХС (чрескожными чреспечёчными холангиостомами, группа 2, $n = 37$), пациенты с холецистостомами (группа 3, $n = 11$)

Критерий достоверности: p^1 – между первой и второй группами сравнения

p^2 – между первой и третьей

p^3 – между второй и третьей группами

Рисунок 118 – Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость при раке общего желчного протока в зависимости от метода билиарной декомпрессии

Нейтрофильно–лимфоцитарный индекс менее 1,97 (медиана в нашем исследовании) не оказал своего влияния ни на ОВ (медиана ОВ = 36 месяцев против 35 месяцев, $p = 0,904$), ни на БРВ (медиана БРВ = 25 месяцев против 22 месяцев, соответственно, $p = 0,875$ (Рисунок 119).

При использовании значения «три» в качестве пограничного (наиболее часто используемое пороговое значение НЛИ в литературе) также не отмечено значимого влияния этого параметра ни на ОВ ($p = 0,436$), ни на БРВ ($p = 0,595$)

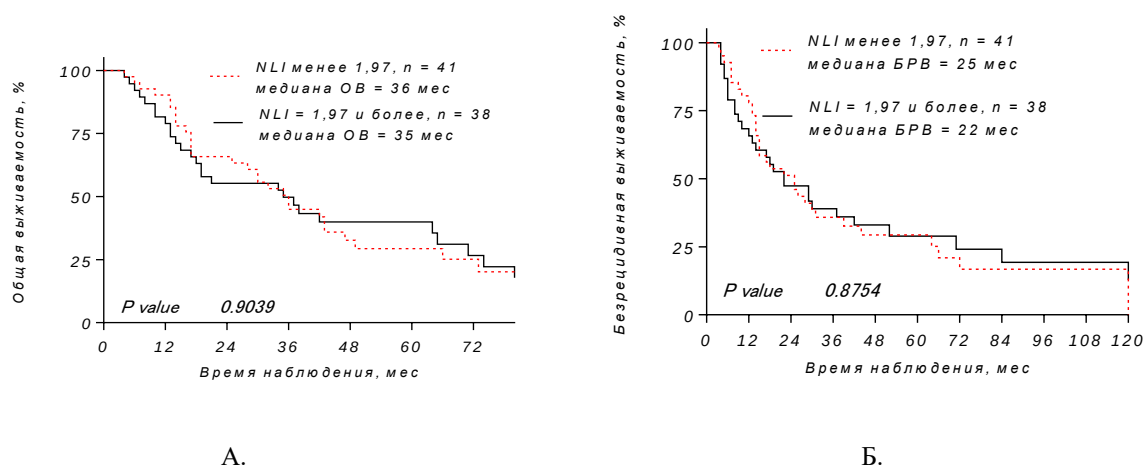
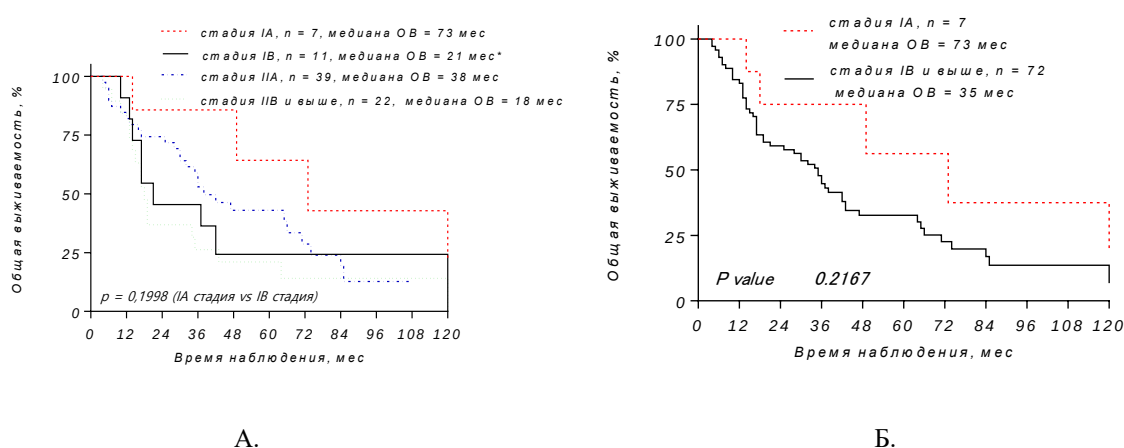


Рисунок 119 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при раке общего желчного протока в зависимости предоперационного значения нейтрофильно-лимфоцитарного индекса

При сравнении выживаемости в зависимости от стадии заболевания (Рисунок 120) было выявлено, что только пациенты с IA стадией (n = 7, медиана ОВ = 73 месяца) имели значительное (но статистически незначимое) преимущество как при сравнении с группой больных с IB стадией (n = 11, медиана ОВ = 21 месяц, p = 0,1998, Рисунок 120А), так и при сравнении с пациентами с IB стадией и выше (n = 72, медиана ОВ = 35 месяцев, p = 0,217).



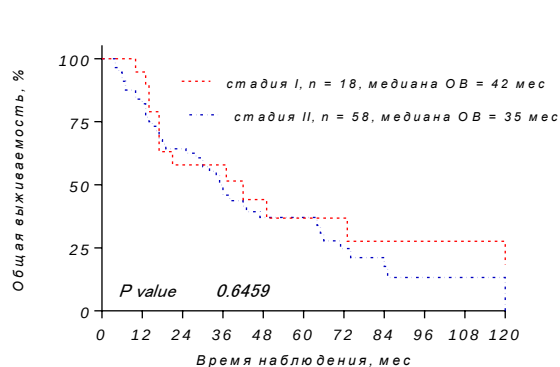
А. Группы сравнения – пациенты с IA, IB, IIA и ≥ IIB стадиями, p указано при сравнении групп с IA стадией против IB

Б. Группы сравнения – пациенты с IA стадией против всех остальных больных (с IB стадией и выше)

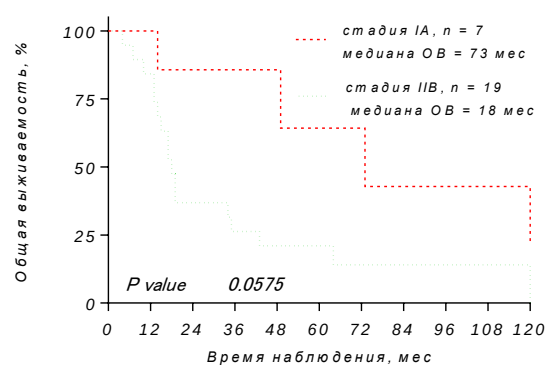
Рисунок 120 – Общая выживаемость при раке общего желчного протока в зависимости от стадии

При этом сравнение отдалённых результатов у больных только с первой ($n = 18$) и только со второй стадиями ($n = 58$) показало отсутствие разницы в общей выживаемости между группами, медиана 42 месяца против 35, $p = 0,621$ (Рисунок 121А). Сложилось впечатление, что небольшое число наблюдений с более ранними стадиями не позволило достоверно оценить значимость такого фактора, как выход опухолевой инвазии за пределы желчного протока (IV стадия и более).

Отметим лишь тенденцию к ухудшению ОВ при сравнении таких крайних групп, как пациентов с IA стадией ($n = 7$) против больных IIB стадией ($n = 19$), медиана составила 73 месяца против 18 месяцев, $p = 0,058$ (Рисунок 121Б).



А.



Б.

А. Группы сравнения – пациенты с I и II стадиями

Б. Группы сравнения – пациенты с IA стадией против группы больных со IIB стадией

Рисунок 121 – Общая выживаемость при раке общего желчного протока в зависимости от стадии (продолжение)

Наличие пострезекционных осложнений третьей степени и выше не оказали влияния на отдалённые результаты (Рисунок 122), пятилетняя ОВ в группе с осложнениями III-IV степени ($n = 30$) составила 38,3%, что достоверно не отличалось от результатов в группе без столь серьезных осложнений ($n = 49$, пятилетняя ОВ = 31,9%, $p = 0,373$). Трехлетняя БРВ составила 34,4% в группе с более серьезными осложнениями против 42,7%, $p = 0,203$.

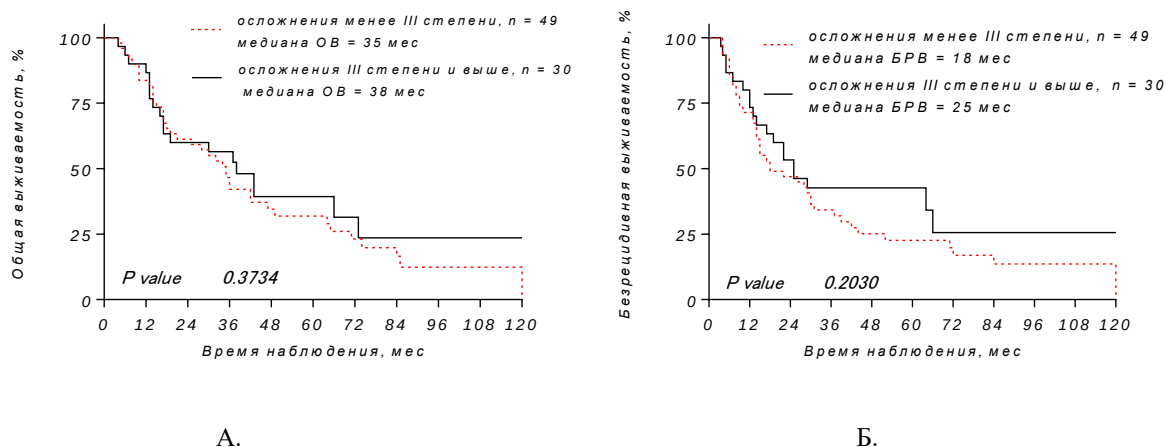


Рисунок 119 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при раке общего желчного протока в зависимости от наличия послеоперационных осложнений III степени и выше

При изучении влияния адъювантной терапии не выявлено достоверного улучшения ОВ в группе комбинированной терапии. Несмотря на то, что пятилетняя ОВ достигла 37,7% против 30,8%, а медиана ОВ достигла 38 месяцев против 26 месяцев, разница оказалась незначима, $p = 0,443$. Аналогичная ситуация отмечена при сопоставлении БРВ ($p = 0,506$). Более подробная информация о дополнительной терапии при раке ОЖП будет размещена в соответствующем разделе главы.

Результаты многофакторного анализа отражены в таблицах 39-40. Отметим, что в группе пациентов с лимфогенными метастазами РПИ встречалась у 16 больных (72,7%), и только у 22 (38,6%) РПИ выявлена среди пациентов без регионарных метастазов, $p = 0,011$. Как видно из таблиц, ретроперитонеальная инвазия – фактор прогноза, при котором риск смерти (ОР 4,21; 95%ДВ 2,08-8,49, $p < 0,001$), и риск рецидива (ОР 5,35; 95%ДИ 2,56-11,1, $p < 0,001$) возрастают кратно. Именно с этим мы связываем тот факт, что наличие лимфогенных метастазов утратило свое значение при многофакторном анализе, так как в этой группе больные с инвазией забрюшинной клетчатки преобладали.

Распространение инвазии в поджелудочную железу, ретроперитонеальную клетчатку, периневральная инвазия, нерадикальная резекция и низкая/умеренная дифференцировка опухоли оказались независимыми негативными факторами прогноза – отмечено или достоверное влияние или тенденция в ухудшении общей и/или безрецидивной выживаемости. Стоит указать, что не удалось адекватно произвести анализ отдалённых результатов в зависимости от предоперационного уровня СА 19-9 ввиду отсутствия достоверных сведений об этом параметре у 22 пациентов.

Таблица 39 - Безрецидивная выживаемость при раке общего желчного протока - результаты многофакторного анализа

Параметр	Медиана БРВ, месяцы	Трех-летняя БРВ	Р	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 – перинеуральная инвазия

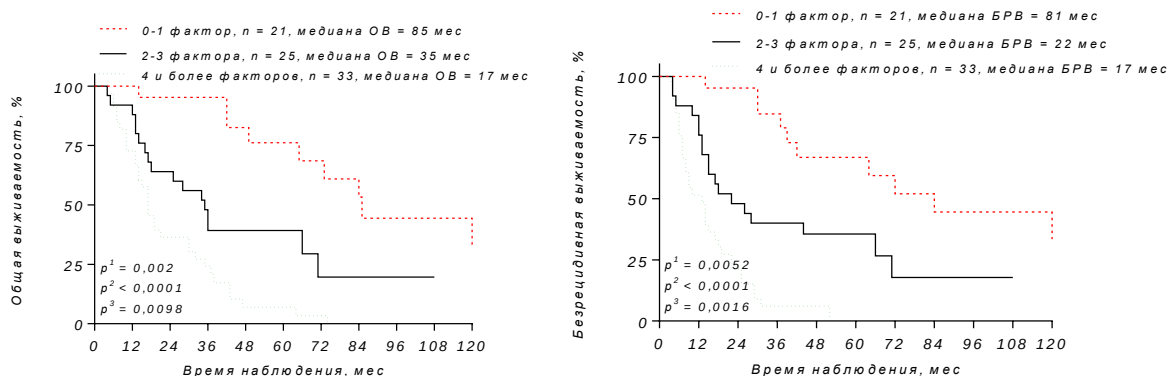
Таблица 40 – Общая выживаемость при раке общего желчного протока - результаты многофакторного анализа

Параметр	Медиана ОВ, месяцы	Пяти-летняя ОВ	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	32	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

ОВ – общая выживаемость, РПИ – ретроперитонеальная инвазия, ПНИ – перинеуральная инвазия

Отмечено ухудшение отдалённых результатов при кумуляции негативных прогностических факторов. В расчет принимали следующие факторы: РПИ и ПНИ, инвазия

поджелудочной железы, поражение ЛУ, низкая- или умеренная дифференцировка, R1 резекция, повышенный уровень СА 19-9 (более 37 Ед/мл). Отметим, что для прогностической шкалы были использованы и повышенный уровень СА 19-9, и поражение ЛУ, влияние которых отмечено только при однофакторном анализе. Как было указано выше, мы связываем отсутствие независимого значения поражения ЛУ с наличием РПИ у большинства пациентов с лимфогенными метастазами. Отсутствие информации об уровне СА 19-9 у 22 больных, на наш взгляд, не позволило этому фактору оказать независимое влияние на прогноз. При отсутствии факторов негативного прогноза или наличии одного из них ($n = 21$) медиана ОВ составила 85 месяцев, наличие двух-трех факторов снизило этот показатель до 35 месяцев ($n = 25$, $p = 0,002$). При наличии же четырех и более факторов ($n = 33$) медиана ОВ составила лишь 17 месяцев, разница достоверна при сравнении как с первой ($p < 0,0001$), так и со второй группой ($p = 0,0098$). Пятилетняя ОВ составила 76,2% в первой группе, 39,3% во второй и всего 6,9% - в третьей (Рисунок 123А). Подобный же результат получен при анализе БРВ в зависимости от числа факторов (Рисунок 123Б). Наличие двух или трех факторов негативного прогноза значительно ухудшило БРВ (трехлетняя БРВ составила 40,0% против 84,7% в группе с не более чем одним фактором, $p = 0,0052$). В группе с наличием большего числа факторов наблюдалось дальнейшее ухудшение результатов: трехлетняя БРВ составила всего 6,1%, разница значима при сравнении со второй группой ($p = 0,0016$), и, тем более, с первой ($p < 0,0001$).



А.

Б.

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 четырьмя и более факторами

Рисунок 123 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) при раке общего желчного протока в зависимости от числа неблагоприятных факторов прогноза

5.6. Дополнительная терапия при раке общего желчного протока

Опыт предоперационной терапии при раке ОЖП у нас более чем скромный: в одном случае проведено 6 курсов предоперационной химиотерапии по схеме CAPOX с нейтропенией второй степени и полинейропатией первой степени. По данным обследования – стабилизация заболевания. ПДР пациентка перенесла без осложнений, при гистологическом исследовании – слабая степень лекарственного патоморфологического ответа, R0. Аджьювантную терапию не получила. Через 15 месяцев развился локорегионарный рецидив заболевания, смерть наступила через 28 месяцев от операции.

Комбинированный подход с использованием послеоперационной терапии применен в 43 случаях (48,3%). Послеоперационная химиотерапия с использованием гемцитабин-содержащих схем проведена 27 пациентам, медиана курсов – шесть (3-11 курсов). Осложнения отмечены у 14 (51,9%), осложнения третьей-пятой степени и выше – у четырех (14,8). Гнойно-воспалительные осложнения третьей степени развились у двух пациентов, еще у двух – нейтропения третьей степени, в одном случае – с выраженным астеническим синдромом четвертой степени.

Пятнадцать пациентов получили терапию капецитабином, с медианой проведенных курсов - восемь (6-9 курсов). Осложнения отмечены у четырех больных (26,7%), осложнения третьей степени у одного (гепатотоксичность третьей степени) – 6,6%, что не отличалось от частоты осложнений III степени и выше в группе больных с предоперационной терапией гемцитабином ($p = 0,639$).

Одной пациентки проведено 8 курсов химиотерапии по схеме капецитабин в сочетании с оксалиплатином, в перерыве отмечена нейропатия первой степени и нейтропения третьей степени.

Как было отмечено ранее, при изучении факторов прогноза, выявлено некоторое улучшение ОВ в группе комбинированной терапии (резекция с последующей адьювантной химиотерапией, $n = 41$), пятилетняя ОВ достигла 37,7% против 30,8%, медиана ОВ составила 38 месяцев против 26 месяцев, $p = 0,443$), но разница не достигла статистической значимости. После пяти лет наблюдения кривые выживаемости выравниваются (Рисунок 124А). Аналогичная ситуация отмечена при сопоставлении БРВ (Рисунок 124Б). Есть некоторое улучшение при комбинированном подходе в интервале первых лет наблюдения, медиана БРВ в этой группе составила 26 месяцев против 17,5 месяцев в группе без адьювантной химиотерапии, но пятилетняя БРВ составила около 29% в обеих группах, и в последующем кривые выживаемости идентичны, а полученные различия недостоверны ($p = 0,506$).

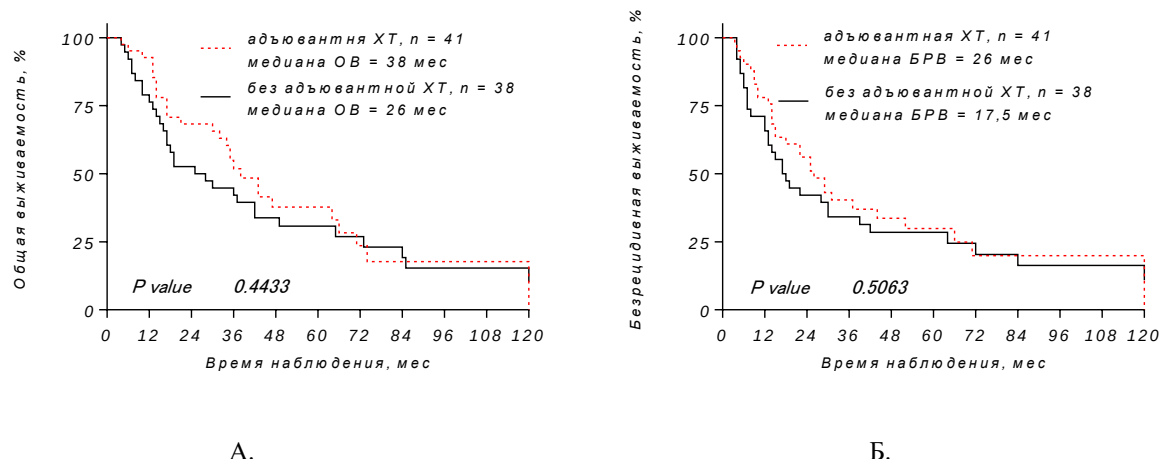


Рисунок 124 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от наличия (n = 41) или отсутствия (n = 38) послеоперационной терапии

Отметим, что при добавлении послеоперационной химиотерапии в группе пациентов с IB стадией и выше (Рисунок 125) выявлен двукратный рост медианы ОВ (с 19 до 38 месяцев) и прибавку на 10 месяцев к медиане БРВ (с 16 до 26 месяцев), но разница также незначительна ($p = 0,180$ для ОВ и $p = 0,275$ для БРВ).

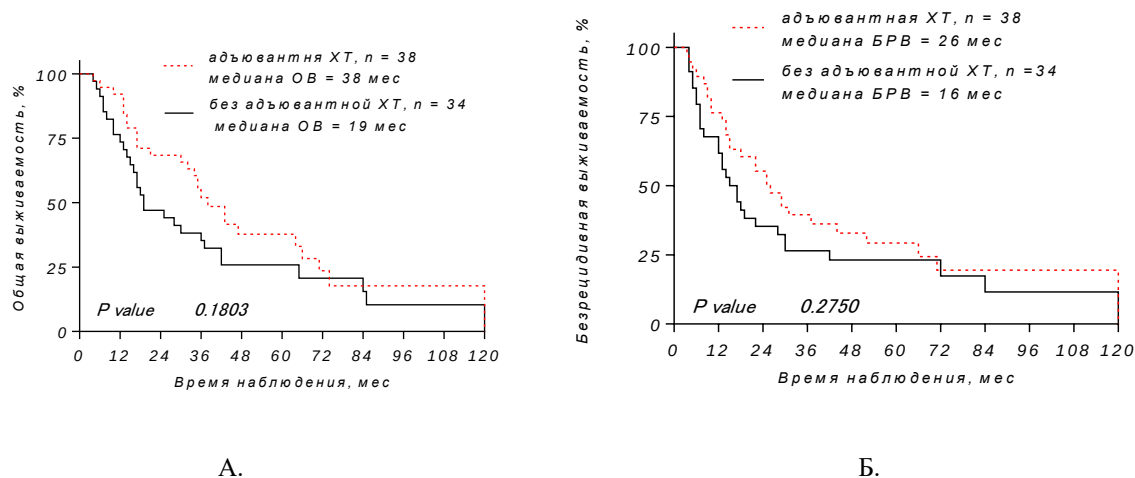


Рисунок 125 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от наличия послеоперационной терапии в группе больных с IB стадией и выше

С другой стороны, послеоперационная терапия (n = 32, Рисунок 126) улучшила результаты в группе больных с наличием >1 фактора негативного прогноза (n = 58). Отмечен рост пятилетней ОВ с 11,5% в группе больных без адъювантной терапии (n = 26) до 25,0%, $p = 0,0349$, отмечено двукратное увеличение медианы ОВ, а также при комбинированной терапии выявлена тенденция к улучшению БРВ (медиана БРВ 22 против 12,5, $p = 0,063$).

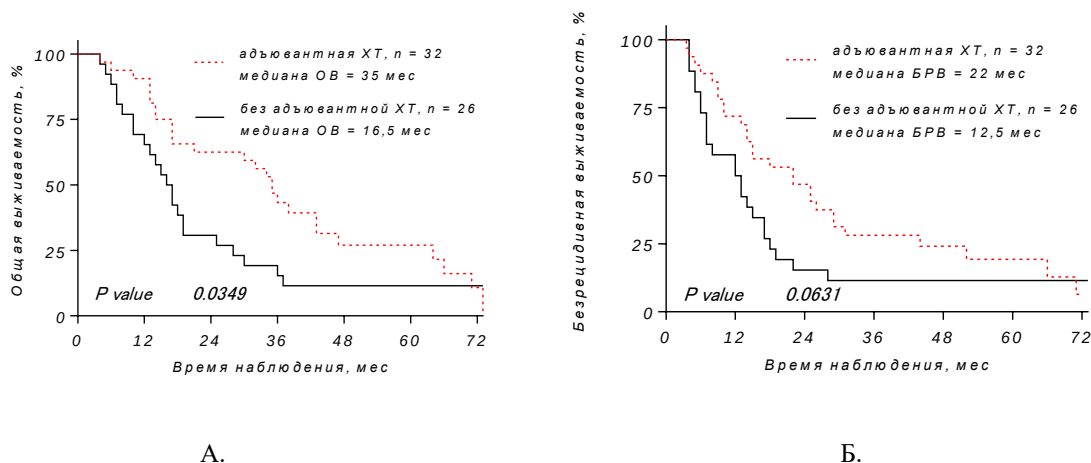


Рисунок 126 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от добавления послеоперационной терапии в группе пациентов с более чем одним фактором неблагоприятного прогноза (n = 58)

В группе пациентов, отобранных для изучения отдалённых результаты и получивших комбинированную терапию, осуществлена оценка влияния схемы адъювантной терапии на отдалённые результаты. Перед изучением отдалённых результатов выполнен сравнительный анализ характеристик больных, получивших адъювантную терапию капецитабином и пациентов, которым проводилась послеоперационная ХТ на основе гемцитабина (Таблицы 41-43).

Таблица 41 – Сравнительная характеристика основных клинических параметров больных раком ОЖП в зависимости от схемы адъювантной химиотерапии

Характеристика	Химитерапия капецитабином N=15 (100%)	Химиотерапия на основе гемцитабина N=25 (100%)	p
Пол			
• Женский	4 (26,7%)	4 (16,0%)	0,444
• Мужской	11 (73,3%)	21 (84,0%)	
Возраст			
• 30-49 лет	2 (13,3%)	3 (12,0%)	0,539
• 50-69 лет	11 (73,3%)	21 (84,0%)	
• 70 лет и более	2 (13,3%)	1 (4,0%)	
ASA			
• 1-2	10 (66,7%)	19 (76,0%)	0,716
• 3-4	5 (33,3%)	6 (24,0%)	
Индекс коморбидности Чарлсона			
• 0-2	5 (33,3%)	13 (52,0%)	0,802
• 3 и более	10 (66,7%)	12 (48,0%)	

Как следует из таблицы 41, достоверных различий по полу и возрасту, классу ASA между исследуемыми группами не было.

Нами также было проведено сравнение характеристик опухолевого процесса у больных раком ОЖП, получающих адъювантную терапию капецитабином и пациентов, получающих адъювантную ХТ на основе гемцитабина (Таблица 42).

Таблица 42 – Сравнительная характеристика опухолевого процесса у больных раком общего желчного протока в зависимости от схемы адъювантной химиотерапии

Характеристика	Химиотерапия капецитабином N=15 (100%)	Химиотерапия на основе гемцитабина N=25 (100%)	p
Инвазия в поджелудочную железу			
• Есть	11 (73,3%)	16 (64,0%)	0,730
• Нет	4 (26,7%)	9 (36,0%)	
Ретроперитонеальная инвазия			
• Есть	9 (60,0%)	11 (44,0%)	0,514
• Нет	6 (40,0%)	14 (56,0%)	
Периневральная инвазия			
• Есть	10 (66,7%)	14 (56,0%)	0,740
• Нет	5 (33,3%)	11 (44,0%)	
Сосудистая инвазия			
• Есть	1 (6,7%)	2 (8,0%)	0,999
• Нет	14 (93,3%)	23 (92,0%)	
Стадия TNM			
• 1a	1 (6,7%)	2 (8,0%)	0,772
• 1b	2 (13,3%)	1 (4,0%)	
• 2a	8 (53,3%)	13 (52,0%)	
• 2b	4 (26,7%)	8 (32,0%)	
• 4	0 (0,0%)	1 (4,0%)	
Стадия T			
• T1	1 (6,7%)	2 (8,0%)	0,982
• T2	2 (13,3%)	3 (12,0%)	
• T3	12 (80,0%)	20 (80,0%)	
Стадия N			
• N0	11 (73,3%)	16 (64,0%)	0,730
• N+	4 (26,7%)	9 (36,0%)	
Уровень СА19-9			
• Менее 37	9 (60,0%)	9 (36,0%)	0,212
• Более 37	6 (40,0%)	16 (64,0%)	

Достоверных различий по частоте инвазии в поджелудочную железу, ретроперитонеальной, периневральной и сосудистой инвазии между исследуемыми группами не отмечалось. Также не было статистически значимых различий по стадии заболевания.

Кроме того, было проведено сравнение течения госпитализации у больных раком общего желчного протока в зависимости от типа адъювантной терапии (Таблица 43).

Таблица 43 – Сравнительная характеристика процесса лечения у больных раком общего желчного протока в зависимости от схемы адъювантной химиотерапии

Характеристика	Химиотерапия капецитабином N=15 (100%)	Химиотерапия на основе гемцитабина N=25 (100%)	P
Количество исследованных лимфатических узлов			
• До 6	5 (33,3%)	10 (40,0%)	0,746
• 7 и более	10 (66,7%)	15 (60,0%)	
Дренирование желчных протоков			
• Не было	2 (13,3%)	1 (4,0%)	0,588
• ЧЧХС	6 (40,0%)	9 (36,0%)	
• БДА	1 (6,7%)	2 (8,0%)	
• ЭБД	2 (13,3%)	8 (32,0%)	
• Открытая холецистостомия	2 (13,3%)	2 (8,0%)	
• Лапароскопическая холецистостомия	1 (6,7%)	3 (12,0%)	
• Другие способы	1 (6,7%)	0 (0,0%)	
Радикальность операции			
• R0	14 (93,3%)	21 (84,0%)	0,633
• R+	1 (6,7%)	4 (16,0%)	
Длительность операции			
• До 2 ч	1 (6,7%)	0 (0,0%)	0,091
• От 2 до 4 ч	4 (26,7%)	13 (52,0%)	
• Более 4 ч	8 (53,3%)	12 (48,0%)	
• Нет данных	2 (13,3%)	0 (0%)	
Объем интраоперационной кровопотери			
• До 500 мл	5 (33,3%)	4 (16,0%)	0,047
• От 500 мл до 1 л	2 (13,3%)	7 (28,0%)	
• От 1 до 2 л	5 (33,3%)	10 (40,0%)	
• Более 2 л	0 (0,0%)	4 (16,0%)	
• Нет данных	3 (20,0%)	0 (0,0%)	
Резекция сосудов			
• Нет	14 (93,3%)	21 (84,0%)	0,633
• Да	1 (6,7%)	4 (16,0%)	

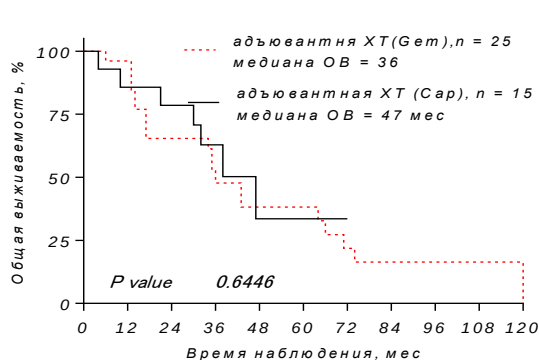
Обработка культи поджелудочной железы			
• Традиционный панкреатоеюноанастомоз	7 (46,6%)	13 (52,0%)	0,479
• Компрессионный панкреатоеюноанастомоз	4 (26,7%)	2 (8,8%)	
• Панкреатогастроанастомоз	4 (26,7%)	10 (40,0%)	
Несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза			
• Нет	8 (53,3%)	17 (68,0%)	0,502
• Есть	7 (46,7%)	8 (32,0%)	
Частота послеоперационных осложнений по шкале Clavien-Dindo			
• 0 степени	5 (33,3%)	4 (16,0%)	0,429
• 1-2 степени	3 (20,0%)	11 (44,0%)	
• 3-4 степени	7 (46,7%)	10 (40,0%)	

ЧЧХС - чрескожная чреспечёночная холангиостомия, ЭБД – эндоскопическое билиарное дренирование

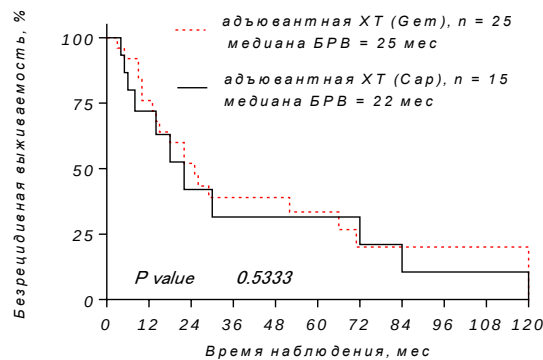
Как следует из Таблицы 43, у большинства пациентов в обеих группах было исследовано 7 и более ЛУ. Достоверных различий по способу дренирования желчных протоков не было ($p=0,588$). У 93,3% пациентов в группе ХТ капецитабином и у 84,0% в группе ХТ на основе гемцитабина была проведена операция в объеме R0.

Медиана продолжительности операции составила 260 минут (от 220 до 365 минут) в группе ХТ капецитабином и 240 минут (от 180 до 360 минут) в группе ХТ на основе гемцитабина, различия не были статистически значимыми. Медиана объема интраоперационной кровопотери составила 525 мл (от 400 мл до 2000 мл) в группе ХТ капецитабином и 1250 мл (от 300 мл до 2900 мл) в группе ХТ на основе гемцитабина, однако, несмотря на тенденцию к большему объему кровопотери в группе ХТ на основе гемцитабина, достоверность различий отсутствовала.

Режим адъювантной терапии (гемцитабин-содержащие схемы, $n = 25$, или пероральные фторпиримидины, $n = 15$) в общей группе (без учета факторов негативного прогноза) не повлиял на отдалённые результаты (Рисунок 127). Медиана ОВ достигла 36 месяцев против 47, соответственно, $p = 0,645$. Также не отмечено влияния режима терапии на БРВ, медиана БРВ составила 25 месяцев в группе гемцитабина и 22 – в группе капецитабина, $p = 0,533$.



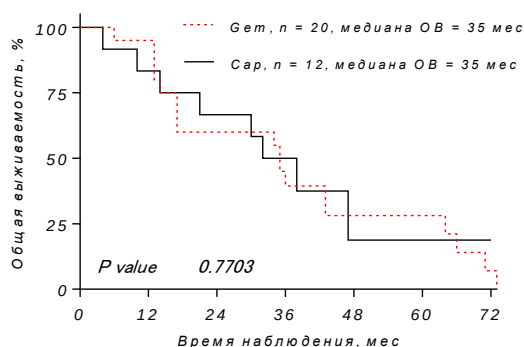
А.



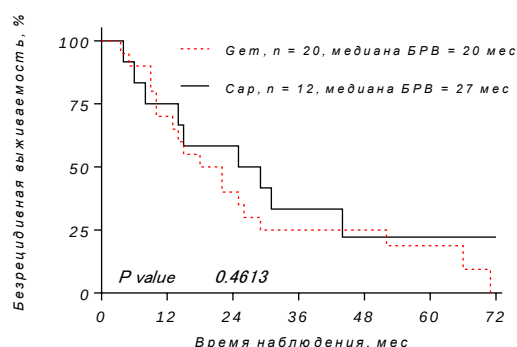
Б.

Рисунок 127 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от схемы послеоперационной терапии в общей группе больных (n = 51)

Также не выявлено разницы в выживаемости в зависимости от режима химиотерапии в группе больных с более чем одним неблагоприятным фактором, медиана ОВ составила 35 месяцев в обеих группах, $p = 0,77$ (Рисунок 128А). На БРВ (Рисунок 128Б) схема адъювантной терапии своего значения не также не оказала ($p = 0,461$).



А.



Б.

Рисунок 128 – Общая выживаемость (А) и безрецидивная выживаемость (Б) в зависимости от схемы послеоперационной терапии в группе пациентов с адъювантной терапией при наличии более чем одного фактора неблагоприятного прогноза (n = 32)

Резюмируя результаты нашего опыта хирургического и комбинированного лечения больных раком общего желчного протока, следует отметить высокую частоту осложнений (74,2%). Осложнения третьей степени и выше отмечены у 37 (41,6%). Развитие панкреатической фистулы – наиболее частое осложнение (32,6%). 90-дневная летальность после ПДР достигла 5,6% (n = 5).

Метод предоперационной декомпрессии достоверно не повлиял ни на непосредственные, ни на отдалённые результаты.

Резекция ВВ/ВБВ ($n = 10$) не увеличила число осложнений ($p = 0,443$) и летальности ($p = 0,457$), при этом пятилетняя выживаемость в этой группе достигла 29,6% (против 35,1% при отсутствии портоvenозной резекции, $p = 0,235$).

В группе пациентов с компрессионным анастомозом ($n = 6$) достоверно чаще диагностировалась панкреатическая фистула и осложнения III степени и выше, но, учитывая условия формирования подобного анастомоза («сочная, мягкая» железа) и отсутствие случаев панкреонекроза и летальности в этой группе оправдывают выполнение анастомоза подобным способом у пациентов, у которых консистенция паренхимы железы заставляет сомневаться в надежности традиционных вариантов формирования ПДА. Последующий анализ полученных результатов позволит более уверенно высказаться о безопасности этого вида анастомоза.

Не отмечено значимого увеличения риска осложнений, панкреонекроза и летальности в случае расширения объема лимфодиссекции с удалением 7 ЛУ и более, но, с другой стороны, объем лимфодиссекции не отразился достоверно на отдалённых результатах (медиана 36 месяцев против 35,5, $p = 0,512$). Удаление 12 ЛУ и более также не привело к улучшению общей ($p = 0,647$) или безрецидивной выживаемости ($p = 0,436$).

В общей группе больных с опухолью ОЖП, которым выполнена ПДР, пятилетняя общая выживаемость, составила 32,1%, медиана ОВ достигла 33 месяцев. Медиана БРВ составила 19 месяцев, трехлетняя БРВ – 39,6%. Независимыми факторами, которые ухудшили отдалённые результаты, оказались: ретроперитонеальная и панкреатическая инвазия, микроскопически нерадикальная резекция, низкая или умеренная дифференцировка опухоли, а также перинеуральная инвазия – в последнем случае отмечена тенденция. Повышенный уровень маркера (отмечена тенденция к снижению медианы ОВ и БРВ) и поражение лимфатических узлов (отмечена тенденция к снижению медианы ОВ, $p = 0,051$, и достоверное ухудшение БРВ) отрицательно повлияли на отдалённые результаты, но только при однофакторном анализе.

Отмечено ухудшение прогноза при накоплении негативных прогностических признаков. При отсутствии или наличии одного из них ($n = 21$) медиана ОВ достигла 85 месяцев, наличие двух-трех факторов снизило этот показатель до 35 месяцев ($n = 25$, $p = 0,002$). Наличие двух - трех факторов также достоверно ухудшило БРВ (трехлетняя БРВ составила 40,0% против 84,7% в группе с не более чем одним фактором, $p = 0,0052$). Дальнейшее накопление выявленных негативных признаков (более трех против двух – трех факторов) также достоверно ухудшили как ОВ, так и БРВ.

Адъювантная терапия не отразилась ни на ОВ ($p = 0,443$), ни на БРВ ($p = 0,506$) в общей группе больных раком ОЖП (без учета факторов неблагоприятного прогноза). С другой стороны, среди пациентов, у которых выявлено более одного фактора негативного прогноза, добавление системной терапии ($n = 32$) значительно увеличило пятилетнюю ОВ с 11,5% до 25,0%, $p = 0,0349$. Также отмечено почти двукратное увеличение БРВ ($p = 0,063$) в группе комбинированного подхода. Режим химиотерапии (гемцитабин-содержащие схемы или капецитабин), назначенный в послеоперационном периоде, на отдалённых результатах не отразился ни в общей группе, ни в группе с негативными факторами прогноза.

ОБСУЖДЕНИЕ

ХК – злокачественная опухоль билиарного тракта, чаще всего представлена аденокарциномой, различают внутри – и внепечёчные формы ХК [11, 12].

Для стадирования наиболее часто используется классификация AJCC. Последняя – восьмая – редакция опубликована и принята в 2017 году [37]. При внепечёчных формах ХК отмечено отсутствие четкой корреляции между стадией и прогнозом при использовании восьмой редакции [40, 41]. Мы в настоящей работе также обратили внимание, что при ПО не было прямой зависимости ОВ или БРВ в зависимости от стадии. Напротив, при ВПХК выявлено значимое ухудшение ОВ ($p < 0,0001$) и тенденция в ухудшении БРВ ($p=0,0899$) при IIIВ стадии против отдалённых результатов при I-IIIА стадий.

В работах, опубликованных после 2017 часто используют TNM классификацию именно седьмой редакции для стадирования рака ОЖП, более того, в исследовании коллег из Китая при многофакторном анализе индекс «Т» именно по седьмой редакции AJCC оказался прогностически значимым [362, 363]. Восьмая редакция AJCC предлагает использовать глубину опухолевой инвазии в мм, которая не всегда коррелирует с прогнозом, в отличие от инвазии субсерозного слоя и окружающих структур. Именно последние характеристики предсказывают риск прогрессирования и смерти ($p < 0,01$ для обоих показателей) [44]. Нами использована седьмая редакция TNM классификации и было отмечено, что при раке ОЖП выявлено значительное, но не значимое, ухудшение ОВ при IV стадии (медиана ОВ = 21 месяц против 73, $p = 0,1998$) по сравнению с IA стадией. Также отмечено статистически незначимая ассоциация в ухудшении ОВ при IV стадии и выше (медиана ОВ 35 месяцев против 73, $p = 0,217$) по сравнению с IA стадией. По видимому, небольшое число наблюдений ($n = 7$) с IA стадией не позволило достоверно оценить значимость такого фактора, как выход опухолевой инвазии за пределы стенки желчного протока (IV стадия и более).

Клинические признаки ВПХК при небольшом размере опухоли отсутствуют или неспецифичны. Опухоль, как правило, выявляется при больших размерах или как случайная находка [55]. Исключение – воротное расположение узла ВПХК, для которой характерно развитие механической желтухи при относительно небольших размерах опухоли [36]. Рак же внепечёчной локализации почти всегда манифестирует механической желтухой [56].

В нашем исследовании также отмечено, что обструкция билиарных путей и клиника, с ней связанная – типичные признаки именно внепечёчной ХК. Нами выполнено 195 первичных резекций печени по поводу ВПХК, механическая желтуха выявлена только у 20 (10,3%) из них. Среди 98 больных, которым выполнены операции в связи с ПО, механическая

желтуха развилась у большинства (95,9%, n=94). Еще у двух пациентов (2,0%) отмечена клиника холангита без признаков механической желтухи. Манифестация клиники с синдрома механической желтухи отмечена у 85 (95,5%) больных из 89, которым была выполнена ПДР по поводу рака ОЖП.

Предоперационная декомпрессия желчного дерева при ХК, осложненной желтухой – предмет споров. Обсуждаются как целесообразность дренирования, так и предпочтительный метод декомпрессии в зависимости от локализации опухоли, уровня билирубинемии, предполагаемого объема операции и ряда других параметров. Согласно литературным данным, при механической желтухе, вызванной раком ОЖП, возможно выполнение ПДР без предварительного дренирования при соблюдении ряда условий: отсутствие клиники холангита, уровень билирубина не более 10г/дл (170 мкмоль/л). Для дренирования возможны антеградные и ретроградные доступы, как правило, в последнее время предпочтение отдается эндоскопическому ретроградному [124]. Исследование 2021 года показало негативное влияние предоперационного дренирования (n = 71) на выживаемость при раке ОЖП, которым в последующем выполнена ПДР (медиана ОВ 25 против 29, p = 0,033) [125]. Нами также было показано, что возможно выполнение ПДР при уровне общего билирубина не более 275 мкмоль/л и длительности желтухи не более трех недель – при соблюдении этих условий непосредственные результаты не ухудшаются по сравнению с пациентами с разрешенной желтухой [233].

Есть данные, что при чреспечёночном дренировании у больных раком ОЖП достоверно чаще после операции в последующем выявлялись метастазы по брюшине (30,7% против 10,7%, p=0,006) при сходном уровне рецидивов и метастазов иной локализации (p=0,57). Также хуже оказались отдалённые результаты в этой группе. Пятилетняя ОВ составила 34,2% при чрескожном вмешательстве против 48,8%, p = 0,003 [235].

Наш опыт показал, что при дистальной локализации блока желчного дерева возможно применение как ЧЧХС (n = 41), так и эндоскопических ретроградных процедур (n = 20). Отмечена тенденция к увеличению осложнений в последней группе больных (50,0% против 26,8%, p = 0,090), но частота осложнений III-IV степени достоверно не отличалась: 25,0% в группе эндоскопических процедур против 9,8% в группе ЧЧХС, p = 0,272. Доля пациентов в группе с ЧЧХС, которым потребовалось чрескожное редренирование, была в два раза меньше (9,8% против 25,0%), чем необходимость чрескожного дренирования у пациентов с эндоскопическим доступом, но разница недостоверна (p = 0,139). ХС тем или иным доступом также может быть выполнена этой группе пациентов, только у одного из 12 пациентов развилось осложнение в виде рецидива желтухи, осуществлена ПДР на фоне

гипербилирубиемии (на момент операции уровень общего билирубин - 211 мкмоль/л). Билиодигестивные анастомозы сформированы 11 пациентам, в одном случае пациенту было выполнено интраоперационное дренирование желчных протоков. Открытые способы дренирования применялись исключительно в иных учреждениях. По понятным причинам в последующем они существенно затрудняют выполнение ПДР, но могут быть оправданы при отсутствии возможности выполнения дренирующей процедуры малоинвазивным способом.

Отметим, что при раке ОЖП в группе предоперационных желчеотводящих процедур, которые не исключают контакт желчи с брюшиной и раневым каналом (холангиостомы, холецистостомы и наружные интраоперационные дренирования, $n = 48$), были несколько хуже и ОВ (медиана ОВ = 30 месяцев против 47, $p = 0,436$), и БРВ (медиана БРВ = 18,5 месяцев против 31, $p = 0,431$), но разница недостоверна. В группу сравнения вошли пациенты, которым выполнены эндоскопические дренирующие процедуры ($n = 16$), билиодигестивные анастомозы ($n = 9$), или больные без предоперационного дренирования ($n = 6$). При подгрупповом анализе отдалённых результатов было отмечено, что у пациентов с холецистостомами ($n = 11$) показатели выживаемости были наиболее низкие, но разница не достигла статистической значимости ($p = 0,157$ для ОВ и $p = 0,135$ для БРВ, сравнение осуществлено с группой больных, которым выполнены или эндоскопические вмешательства, или БДА, или у которых дренирующие манипуляции не выполнялись). Многофакторный анализ показал незначимость способа дренирования (изучалось наличие ХС) на отдалённые результаты.

Есть мнение, что при ВПХК, не осложненной билиарной гипертензией, достаточным считается остаточный объем паренхимы печени 25% при отсутствии цирроза и 40% - при его наличии [46, 95, 364, 365]. Li J считает, что даже в отсутствии цирроза или фиброза безопасным является доля остаточного объема паренхимы печени не менее 40%, или соотношение ремнанта к массе тела не менее 0,8 [96]. Японские коллеги перед выполнением операции по поводу ПО рекомендуют, помимо билиарной декомпрессии, выполнять эмболизацию ветвей ВВ при предполагаемом объеме остающейся паренхимы печени менее 40%, а по некоторым данным – при объеме менее 50% [65]. В работе Olthof РВ предполагаемый объем остающейся паренхимы печени менее 30% при ПО оказался достоверным фактором увеличения риска ПРПН, наряду с такими факторами, как механическая желтуха, некупированный холангит, а также высокий (более 50 мкмоль/л) уровень общего билирубина на момент резекционного этапа [107]. Kawano F выполняет ЭВВ при предполагаемом объеме остающейся паренхимы печени 40% и меньше [61]. Помимо портальной эмболизации, возможно применение двухэтапной резекции печени – (ALPPS) [100]. ALPPS в классическом варианте не является реальной альтернативой предоперационной портовенозной эмболизации при ПО, так как значительно увеличивает риск

летального исхода до 27%, а порой – до 48% [102, 218]. Предпочтение при ПО следует отдать или ЭВВ, или малоинвазивным аналогам ALPPS, например, PRALPPS [6, 103].

Наш небольшой опыт ($n = 7$) двустадийных резекций печени при метастазах колоректального рака ($n = 6$) и при гепатоцеллюлярном раке ($n = 1$) также вынуждает нас сдержанно относиться к процедуре и прибегать к ней в крайнем случае [159]. Для гипертрофии остающейся части печени предпочитаем портоинозную эмболизацию при планировании правосторонней обширной резекции печени как по поводу ВПХК, так и по поводу ПО [160, 366]. Выполнено 6 процедур при ВПХК. Медиана ремнанта печени увеличилась с 19% (18% - 20%) до 27% (25%-29%). В этой группе не было летальных послеоперационных исходов, но у двух больных развилась ПРПН (В и С степени), что указывает на существенные риски серьезных осложнений при остающемся объеме паренхимы печени менее 30% при ВПХК. Портоинозная эмболизация при ПО также выполнена шести пациентам, медиана предполагаемого остающегося объема паренхимы печени увеличилась с 21% (19 – 22%) до 30 (27 – 33%). Осложнений после манипуляции не отмечено. Пациенты были оперированы через 38 дней после ЭВВ (34 – 69 дней). Отметим высокую частоту летальных случаев после резекции в этой группе пациентов (33,3%, $n = 2$). В обоих случаях причина смерти – печёночная недостаточность, у одного из пациентов несостоятельность функции печени была скомпрометирована тромбозом ВВ в области сосудистого анастомоза. Еще у одного пациента с предоперационной ЭВВ диагностирована ПРПН (А степень). Опираясь на мнение коллег из Японии [65] и, учитывая, что в нашем исследовании в обоих случаях с летальным исходом доля предполагаемого ремнанта (31% и 32%) превысила 30% - значение, на которое мы ориентировались ранее, считаем, что при резекции печени по поводу ПО следует оставлять не менее 40% функционирующей паренхимы печени.

При ПО на этапе предоперационной подготовки обсуждаются оба вопроса в комплексе: и необходимость применения методов гипертрофии остающейся паренхимы печени и необходимость билиарного дренирования. В работе Wronka КМ было отмечено, что у больных с ПО гипербилирубинемия на момент резекции более 2,48 мг/дл (около 42 мкмоль/л) значительно увеличивает послеоперационную летальность ($p = 0,004$), а гипербилирубинемия 6,2 мг/дл и более (около 105 мкмоль/л) – увеличивает риск серьезных осложнений ($p = 0,028$) [367]. С другой стороны, в своей работе Wiggers JK указывает на отсутствие необходимости дренирования у больных с ПО при достаточном объеме ремнанта, так как летальности в группе из 33 пациентов без декомпрессии и достаточным объемом паренхимы печени не было [110]. В работе Giuliani F (Италия) у пациентов с предоперационным дренированием послеоперационные осложнения развивались достоверно чаще (65,5% против 54,0%

соответственно, $p = 0,006$), однако летальность в обеих группах достоверно не отличалась (7,1% против 9,7%, $p = 0,271$) [111]. В метаанализе 2022 года, в котором были изучены результаты лечения 1860 пациентов, выявлено, что предоперационное дренирование, выполненное 1085 пациентам с ПО, не отразилось на летальности ($p = 0,52$). В группе без предоперационного дренирования реже (OR 0,67; 95%CI 0,53-0,85, $p = 0,0009$) отмечались пострезекционные осложнения, в том числе такие, как желчеистечение (OR 0,58; 95%CI 0,24-1,41; $p = 0,04$), инфекционные осложнения (OR 0,31; 95%CI 0,20-0,47; $p < 0,00001$) и холангит (OR 0,18, 95% CI 0,007-0,48; $p = 0,0007$), с другой стороны, в этой группе чаще развивалась ПРПН (OR 3,09; 95% CI 1,15-8,31; $p = 0,03$) [113].

Мы дренируем протоки остающейся части печени у больных с ПО при наличии механической желтухи. А при наличии некупируемого холангита – и протоки удаляемой части печени. Только десять пациентов были оперированы без предварительного дренирования, при этом у двух из них не было клиники механической желтухи, у остальных она носила непостоянный характер, во всех случаях уровень общего билирубина был менее 50 мкмоль/л на момент операции и отсутствовали признаки холангита.

Актуален вопрос выбора метода дренирования при высоком блоке с разобщением долевых протоков, секторальных, а порой – и сегментарных желчных протоков, что наблюдается при ПО. В работе японских авторов 2017 года по изучению результатов хирургического лечения 320 пациентов с ПО отмечено, что в группе чрескожного дренирования ($n = 168$) оказалась хуже ОВ (пятилетняя ОВ 44,3% против 37%, $p = 0,019$) при сходной БРВ ($p = 0,413$), в группе с антеградными вмешательствами в 3% случаев развились имплантационные метастазы [120]. Напротив, по результатам европейского исследования (включено 245 пациентов с ПО), 88 пациентов, которым выполнены чрескожные процедуры, метастазы по брюшине выявлены у трех пациентов (3,4%) против четырех (2,7%) в группе с эндоскопическим дренированием ($n = 157$), $p = 0,71$. Имплантационных метастазов по ходу раневого канала выявлено не было, ОВ в группах не отличалась ($p = 0,26$) [121].

Консенсус российских коллег при ПО настойчиво рекомендует у операбельных пациентов отдавать предпочтение чрескожным процедурам как более надежным и воспроизводимым, но при надлежащем опыте и оснащенности клиники не исключает выполнение эндоскопических вмешательств, особенно при опухоли Bismuth I-II [122]. Нельзя не отметить высокий риск (12%) летальных осложнений при эндоскопическом дренировании у пациентов с нерезектабельной ПО [123]. Единственное рандомизированное исследование по сравнению анте- и ретроградного методов декомпрессии при резектабельной ПО было прекращено в связи с высоким уровнем (41%, $n = 11$) летальности в группе антеградного

доступа, более того - три пациента умерли от осложнений самой процедуры. Авторы сделали вывод о нецелесообразности применения чрескожного антеградного доступа у больных с резектабельной ПО. Однако нельзя не отметить высокий уровень конверсии (56%, $n = 15$) с эндоскопических на чрескожные манипуляции в цитируемом исследовании [115].

С другой стороны, несколько метаанализов говорят о лучшей переносимости чрескожных процедур. В мета-анализе 2022 года было показано, что при чрескожном доступе достичь успеха удавалось в 3,5 раза выше (95% CI 2,05-5,97). У пациентов из группы ретроградного дренирования чаще развивался холангит (HR 1,7; 95% CI 0,92–3,08), им в 11,5 раз чаще выполнялись редренирования (95% ДИ 3,51–37,70) [116]. В метаанализе коллег из Китая (включено более 10000 пациентов с опухолевой стриктурой при разной нозологии и разного уровня) было убедительно показано, что риск холангита ОР 0,48 (95% ДИ 0,31 - 0,74) и панкреатита ОР 0,16 (95% ДИ 0,05 - 0,52) был ниже при чрескожном доступе [119].

В нашем исследовании билиарная декомпрессия осуществлена у 88 пациентов с ПО (89,8% от числа всех пациентов с ПО). Отдаем предпочтение ЧЧХС (65,9% от числа пациентов с манипуляциями, $n = 58$). В восемнадцати случаях (20,5%) первоначально осуществлено ретроградное эндоскопическое вмешательство. Еще в одиннадцати случаях в иных медучреждениях были выполнены дренирования желчных протоков с предварительным интраоперационным бужированием опухолевой стриктуры (12,5%). Один больной (1,1%) поступил с ранее сформированным билиодигестивным анастомозом, безуспешным в плане декомпрессии на момент госпитализации. Несомненно, бужирующие интраоперационные процедуры были выполнены в учреждениях, где не было технической возможности осуществить малоинвазивное вмешательство, и были, по сути, отчаянными шагами в попытке купировать осложнения доступными средствами.

Нами было отмечено, что осложнения III-IV степени встречались достоверно чаще при ретроградном доступе (50,0%, $p = 0,037$) по сравнению с группой больных, которым выполнена чрескожные антеградные вмешательства (22,4%). При этом необходимость в редренировании возникла у шести пациентов с ранее установленными холангиостомическими дренажами (10,3%), что достоверно ниже, чем необходимость дополнительного чрескожного дренирования в группе пациентов с предварительным эндоскопическим дренированием (44,4%, $n = 8$, $p = 0,003$).

Отметим, что наличие холангиостомического дренажа ($n = 70$), установленного или изначально во время ЧЧХС, или для купирования осложнений иных методов декомпрессии, не увеличило ни риска несостоятельности БДА, ни риска ПРПН, ни летального исхода. Сравнение было осуществлено с группой больных ($n = 20$), которым декомпрессия или не осуществлялась

($n = 10$), или был выбран ретроградный эндоскопический путь ($n = 10$). Немаловажно, что в группе ЭБД, которым в последующем не была выполнена ЧЧХС ($n = 10$), летальность после резекционного этапа составила 30% ($n = 3$), что в три раза выше, чем в группе пациентов, которым выполнена ЧЧХС на том или ином этапе, однако разница недостоверна (10%, $n = 7$ из 70, $p = 0,106$).

Кроме того, среди пациентов, отобранных для изучения отдалённых результатов (R0-1, M0) было отмечено, что ЧЧХС (по сравнению эндоскопическим дренированием/отсутствием дренирования) достоверно не увеличила риск метастазирования по брюшине, в яичники или по ходу пункционного канала (8,5% против 6,3%, $p = 1,0$). Также нет достоверного ухудшения ни в общей (медиана ОВ составила 58 месяцев в группе пациентов без ЧЧХС против 31 месяца, $p = 0,401$), ни в безрецидивной выживаемости (медиана БРВ достигла 29 месяцев в группе без ЧЧХС против 20, $p = 0,636$). При этом отдалённые результаты в группе пациентов, которым была выполнена ЧЧХС ($n = 47$) и которым была выполнена ЭБД ($n = 6$, исключены пациенты, которым декомпрессия не потребовалась) оказались идентичными: медиана ОВ составила 31 месяц в группе ЧЧХС против 28,5 месяцев в группе ЭБД, $p = 0,802$, медиана БРВ, соответственно, были 20 месяцев против 13 месяцев, $p = 0,578$.

При ВПХК, осложненной механической желтухой ($n = 20$), мы также отдаем предпочтение ЧЧХС, которая была установлена в 17 случаях (8,7% от общего числа пациентов или 85,0% от пациентов с желтухой). Трём больным выполнены ЭБД (15,0% от пациентов с желтухой). Ввиду небольшого числа наблюдений в обеих группах анализ влияния способа дренирования на отдалённые результаты в этой группе пациентов не проводился.

В ряде случаев перед хирургическим вмешательством по поводу ХК морфологическое подтверждение диагноза не является обязательным условием, но оно необходимо при сомнении в диагнозе или при планировании предоперационной терапии [65]. При ВПХК, как правило, выполнение чрескожной биопсии не сопряжено с большими техническими трудностями - в нашем исследовании перед резекцией попытка морфологической верификации осуществлена 161 пациенту с ВПХК (82,6%), диагноз рака установлен в 155 случаях (79,5%), еще в четырех - заподозрен. При внепечёночной ХК морфологическая верификация является непростой задачей. В первую очередь, применяется внутриспросветная биопсия под эндоскопическим или рентгенологическим контролем, иногда - с помощью внутривидеопротокового УЗИ [35, 61]. В нашей работе попытка морфологического подтверждения диагноза до операции при ПО была осуществлена в 60 случаях (61,2%), убедительная верификация получена в 37 случаях (37,8%), еще у семи больных (7,1%) получен материал, подозрительный в отношении рака. С морфологической верификацией при раке ОЖП ситуация аналогичная - биопсия осуществлена

у 56 больных (62,9%), в 23 случаях диагноз перед операцией был подтвержден (25,8%), еще в 10 случаях высказано предположение о раке (11,2%).

Резекция печени – основной вид лечения у больных с резектабельной ВПХК [136]. При этой нозологии 25-40% больных может быть рассмотрена в качестве кандидатов на операцию [147, 150]. Медиана ОВ после резекции при ВПХК составляет 30-40 месяцев, а пятилетняя ОВ достигает 30% [95, 143, 154]. Частота послеоперационной летальности, как правило, не превышает 5% [139]. Но в отдельных работах, как показано в исследовании Nevermann N, летальность может достигать 10,9% ($n = 21$ из 192). Медиана ОВ в работе составила 26 месяцев, 5-летняя выживаемость - 26%. Отметим, что в цитируемой работе осложнения $\geq$ III степени развилась у 45% больных, а частота желчеистечений составила 27%. Скромные отдалённые результаты и большая доля пациентов с осложнениями после резекции объясняется высокой частотой выполнения комбинированных резекций. Частота резекции ВЖП составила 32% ($n = 61$). В этой группе больных частота осложнений $\geq$ III степени составила более половины (57%), а уровень летальности достиг 15%. Необходимость обширной резекции также значительно увеличила частоту осложнений $\geq$ III степени ($p = 0,017$). При резекции и сосудов, и протоков ($n = 16$) отмечена тенденция к увеличению частоты осложнений III степени и более (63%, $p = 0,069$) [144].

В нашей работе после первичной резекции при ВПХК ($n = 195$) осложнения развились у 89 больных (45,6%), осложнения $\geq$ III степени отмечены у 35 пациентов (17,9%). Преобладали билиарные осложнения в виде желчеистечения (22,1%, $n = 43$). ПРПН отмечена у 25 больных (12,8%). Летальность составила 3,1% ($n = 6$). Пятилетняя ОВ в общей группе составила 32%, медиана ОВ достигла 31 месяца.

Согласно литературным данным, уровень R0 резекций при ВПХК составляет около 80% среди пациентов, которые были оперированы. При этом статус края резекции ($p = 0,01$ и для ОВ, и БРВ), а также расстояние от опухоли до края резекции ($p < 0,001$ для ОВ и $p = 0,002$ для БРВ) являются одними из факторов прогноза, как было показано в работе Spolverato G [151]. Согласно данным клиники Мейо R0 резекция была достигнута у 110 пациентов из 126 при ВПХК (87%) пациентов. При положительном статусе N нерадикальная операция ($p < 0,001$) оказалась достоверными негативными факторами прогноза [167].

Результаты нашей работы показали, что частота R0 резекций при ВПХК составила 82,1% ($n = 160$ из 195), что соответствует данным литературы. При этом макроскопически нерадикальные операции и/или операции при нелимфогенных отдалённых метастазах ($n = 19$) значительно ухудшили как БРВ (медиана БРВ составила 4 месяца против 14, $p < 0,0001$), так и ОВ (медиана ОВ составила 17 месяцев против 36, $p = 0,0028$). Данные этих пациентов, как и данные

умерших от послеоперационных осложнений больных были исключены из анализа отдаленных результатов, а также для определения более тонких прогностических факторов, чем наличие макроскопической резидуальной опухоли или отдаленных гематогенных/имплантационных метастазов.

Отметим преимущество в случае выполнения R0 резекции (против R1) в отношении БРВ (медиана БРВ составила 13 месяцев против 9,5 месяцев, $p = 0,01$), при многофакторном анализе влияние этого признака сохранилось. Но не выявлено влияния микроскопического статуса края резекции на ОВ, медиана ОВ составила 38 месяцев против 33, $p = 0,7$. Это подтверждается клиническими примерами: есть случаи длительной, более пяти лет, выживаемости и при R1 резекции, это нашло свое отражение в публикациях. Отметим, что в приведенных примерах с длительной выживаемостью после микроскопически нерадикальной резекции в послеоперационном периоде проведена адъювантная химиотерапия, причем в одном – в сочетании с внутривенной лучевой терапией на зону R1 резекции [358, 368].

Как отмечают коллеги и из Японии, и из Германии, особенно актуальна радикальная резекция при отсутствии регионарных метастазов [18, 144].

Ранее при ВПХК для достижения R0 резекции чаще выполнялись обширные вмешательства, это было обусловлено как поздней диагностикой, так и предпочтениями хирургов. В работе Nakayama T 2014 года этот показатель составил 92% [89]. В работе Murakami Y 2012 года также значительно чаще выполнялись обширные резекции – более 90% [36]. Мы долгое время были сторонниками обширных вмешательств при опухолевом поражении печени, в том числе – при ВПХК [358]. В более современной ретроспективной работе 2023 года коллег из Италии и США при анализе результатов хирургического лечения более трех тысяч больных ВПХК частота выполнения обширных (57,8%) и экономных (42,2%) были сопоставимы [152]. Есть данные, что допустимы даже краевые резекции печени [95, 154]. Но, как было показано в работе Si A, при ВПХК следует отдавать предпочтение анатомическим резекциям: и ОВ ($p = 0,0002$), и БРВ ($p = 0,0002$) были выше именно в группе анатомических резекций у больных с IB-II стадией заболевания [153].

В настоящем исследовании нами при ВПХК осуществлено 48 экономных резекций, что составило 24,6%. При экономных резекциях предпочтение отдаем сегмент-ориентированным операциям (91,2%, $n = 44$). В половине случаев экономные резекции были выполнены при центрально расположенных опухолях (50%, $n = 24$). Альтернатива экономной операции при центрально расположенном узле с поражением SIV-SV±SVIII печени – гемигепатэктомия в расширенном варианте. Экономная резекция в этом случае при соблюдении свободного от опухоли края резекции позволяет без ущерба радикализму сохранять значительный объем

паренхимы печени. Также применяем бисегментэктомию VII-VIII печени с резекцией правой печёночной вены без ее реконструкции, в том числе при ВПХК ($n = 4$) Это позволяет сохранить существенный объем паренхимы печени, а нарушения венозного оттока мы не наблюдали ни в одном случае – дренирование происходит через коммуникантные вены в среднюю печёночную вену, а также систему коротких вен непосредственно в НПВ [359, 360].

Обширные резекции в нашей работе не увеличили частоту летальных случаев (2,7% против 4,2%, $p=0,637$), но риск осложнений значимо (53%, $n = 78$) был выше в группе обширных операций по сравнению с группой экономных резекций (22,9%, $n = 11$; $p = 0,004$). При однофакторном регрессионном анализе выявлена тенденция к увеличению риска осложнений третьей степени и более при обширной резекции (ОР 2,940; 95%ДИ 0,981-8,810, $p = 0,054$), но при многофакторном анализе объем операции на этом показателе не отразился. ПРПН несколько чаще развивалась в группе обширных резекций (14,3%, $n = 21$ из 147), чем в группе экономных операций (6,3%, $n = 3$ из 48), но разница статистической значимости не достигла, $p = 0,205$.

Объем вмешательства при ВПХК (обширные резекции или экономные) на отдалённые результаты также не повлиял - медиана ОВ составила 35 месяцев в группе гемигепатэктомий против 31, $p = 0,85$.

Наличие более чем одного узла в печени при ВПХК – фактор негативного прогноза [161]. Результаты резекции при мультифокальном поражении печени, по данным Franssen S, сопоставимы с результатами регионарной терапии (медиана ОВ около 20 месяцев в каждой группе, $p = 0,32$), и множественное поражение печени при ВПХК часто рассматривается как противопоказание к операции [162]. Wright GP также считает, что пациенты с множественным поражением печени не являются кандидатами на резекцию, так как результаты в этом случае сопоставимы с регионарной терапией [175]. В систематическом обзоре и метаанализе, осуществленном Jansson H, было показано значимое отрицательное влияние на прогноз заболевания как наличие сателлитов (ОР 1,89; 95% ДИ 1,67–2,13), так и истинного множественного поражения печени (ОР 2,41; 95% ДИ 1,72–3,37). Авторы метаанализа считают, что резекция печени нецелесообразна в этом случае [165].

Другая часть коллег склоняются к мнению о целесообразности резекции печени при наличии нескольких узлов ВПХК. Conci с соавторами отметил, что наличие сателлитов ($p = 0,001$) и множественное поражение ($p = 0,001$) оказались факторами негативного прогноза, но наличие пятилетней ОВ и при истинном множественном поражении (9,9%) и при наличии сателлитов (34,2%) не позволяет исключать пациентов из кандидатов на резекцию печени при наличии более одного узла в печени [164]. Wei F предлагает также выполнять резекцию при

множественном поражении печени при ВПХК, в том числе лапароскопическим доступом – трехлетняя выживаемость была порядка 50% во всех группах [166]. Согласно нашим, ранее опубликованным данным, при множественном поражении печени при исключении внепечёночных проявлений заболевания резекция оправдана, так как медиана ОВ в этой группе ($n = 24$) составила 40 месяцев, что было сопоставимо с результатами при солитарном узле ($n=53$, медиана ОВ 64 месяцев, $p = 0,225$) [160].

При анализе более современного собственного материала, результаты которого отражены в настоящей работе, отметим, что при ВПХК поражение печени в виде нескольких узлов оказалось негативным фактором прогноза, достоверно ухудшив как общую выживаемость (медиана ОВ 36 месяцев против 48, $p = 0,0113$), так и безрецидивную (медиана БРВ = 13 месяцев против 15, $p = 0,03$). Кроме того, множественное поражение печени сохранило отрицательное прогностическое значение при многофакторном анализе, ухудшив ОВ (ОР 1,51; 95%ДИ 1,00-2,28, $p=0,05$). Тем не менее, стоит отметить, что в группе пациентов с более чем одним узлом в печени достигнута и пятилетняя ОВ (25,7%), и пятилетняя БРВ (13,3%), подобные результаты в настоящее время недостижимы при консервативном подходе. Более того, было выявлено, что наличие 2 или 3 узлов не ухудшило ни общую ($p = 0,284$), ни безрецидивную выживаемость (0,853) по сравнению с солитарным узлом.

Резекция ВВ или НПВ могут увеличить риск послеоперационной летальности, которая в работе Canci S составила 6,7% и 12,5%, соответственно, против 2,5% в группе без сосудистых резекций), также авторами отмечено ухудшение отдаленных результатов при сосудистой резекции. Тем не менее, наличие пятилетней ОВ (30,1% при резекции НПВ и 22,2% при портоvenозной резекции), по мнению авторов, оправдывают сосудистую резекцию при ВПХК, если такой объем позволяет достигнуть R0 резекции [155].

BN Reamse с соавторами отметил отсутствие различий в отдалённых результатах при сосудистых резекциях: медиана 33,4 месяца против 40,2 месяца, $p > 0,05$. Также не было увеличения риска осложнений и летальности. Отметим большой опыт коллег – резекция сосудов выполнена 128 пациентам с ВПХК, что составило 11,8% от общего числа оперированных больных [156].

В нашем исследовании артериальные резекции при ВПХК не выполнялись, венозные резекции осуществлены 11 больным (5,6%). ВВ резецировали трем больным, НПВ – восьми. После венозных резекций частота осложнений третьей степени и более составила 18,2% ($n = 2$), что сопоставимо ($p = 1,0$) при сравнении с группой без резекций сосудов (17,9%, $n = 33$ из 184). От послеоперационных осложнений в группе сосудистых резекций умер один больной, летальность оказалась выше – 9,1% против 2,7%, но разница - статистически незначима, $p =$

0,295. Сам факт резекции сосудов не отразился достоверно на отдалённых результатах, медиана ОВ составила 18 месяцев против 38 месяцев ($p = 0,1507$), при многофакторном анализе этот параметр оказался статистически не значимым. Возможно, это связано с небольшим числом наблюдений в группе с сосудистыми резекциями.

Инвазивный рост ВПХК в другие окружающие структуры – помимо сосудов – также затрудняет ход операции, увеличивает риск нерадикального вмешательства и является неблагоприятным фактором прогноза. Частота R0 резекций в работе Kojima T при ВПХК с инвазией протоков составила 73%, воротный тип ВПХК оказался единственным неблагоприятным фактором прогноза ($p=0,005$) [16]. В своем исследовании Sano T отметил ухудшение отдалённых результатов при ВПХК с инвазией ВЖП по сравнению с результатами при ПО ($p = 0,033$ для ОВ) [170].

С другой стороны, при достижении R0 резекции операция при ВПХК, по мнению Ogino T и Scheuermann U, оправданы ввиду сопоставимых результатов [171, 174]. Ранее нами были опубликованы данные о целесообразности резекции печени у больных с ВПХК, осложненной механической желтухой, пятилетняя ОВ в этом случае достигла 34,6% [160, 368].

В настоящем исследовании резекция ВЖП при их вовлечении при ВПХК выполнена 13 больным (6,7%). Обращает на себя внимание высокая частота осложнений в послеоперационном периоде - 76,9% ($n = 10$). При однофакторном анализе резекция протоковкратно увеличила риск осложнений III степени и более (ОР 9,185; 95%ДИ 2,795-30,185, $p = 0,001$), но при многофакторном анализе признак свое значение потерял. Преобладали желчеистечения (69,2%, $n = 9$). ПРПН имела место у четырех больных в группе с резекцией ВЖП (30,8%), отмечена тенденция к увеличению частоты этого осложнения (против 11,0%, $n = 20$, $p = 0,059$). Летальность в группе без вмешательства на ВЖП (2,2%, $n = 4$ из 182) была ниже (отмечен тренд, $p = 0,052$) по сравнению с группой, где была осуществлена резекция ВЖП (15,4%, $n = 2$ из 13).

При однофакторном анализе отдаленных результатов отмечено некоторое ухудшение БРВ при резекции ВЖП, медиана БРВ составила 10 месяцев против 14 месяцев, $p = 0,109$, но разница недостоверна, а при многофакторном анализе признак свое значение утратил. На ОВ фактор влияния не оказал, медиана ОВ при резекции ВЖП достигла 21 месяца, пятилетняя ОВ превысила 25%. Отсутствие значимого ухудшения отдаленных результатов при резекции ВЖП мы связываем с небольшим числом наблюдений в этой группе.

Почти у всех больных с ВПХК заболевание прогрессирует [176]. Раннее прогрессирование (в течение 24 месяцев после резекции) развивается в 78,8% случаев [178]. Негативные факторы в виде множественного поражения, размере узла 6 см и более, наличие

микроваскулярной инвазии, наличие регионарных метастазов увеличивают риск прогрессирования и смерти [161]. Почти у четверти больных ВПХК прогрессирование развивается в течение шести месяцев после операции. Предложены до- и послеоперационная прогностические схемы, которая могут помочь предсказать вероятность прогрессирования в течение полугода. В качестве факторов для предоперационной схемы использованы раса, пол, наличие цирроза, размер и количество узлов, наличие признаков поражения ЛУ, для послеоперационной схемы добавлены радикализм и наличие микроваскулярной инвазии [179].

Факторами, которые по результатам работы, Lu J, ухудшили прогноз, являются больший размер опухоли, наличие сателлитов, положительный край резекции, низкая дифференцировка опухоли [172]. По мнению El-Diwany R, нерадикальная операция, поражение ЛУ являются негативными факторами прогноза [177]. Предоперационное исследование D-димера и СА 19-9 позволило предположить ухудшение отдалённых результатов ($p < 0,001$) [84]. В работе 2020 года большие размеры опухоли ($p = 0,009$), наличие более одного узла ($p = 0,018$), а также выявление ПНИ ($p = 0,004$) оказались независимыми факторами негативного прогноза при ВПХК [181].

В ранее упомянутом исследовании Ali SM из клиники Мейо при положительном статусе N при многофакторном анализе низкая дифференцировка ($p < 0,001$), поражение ЛУ ($p < 0,001$), микроваскулярная инвазия ($p = 0,03$) и нерадикальная операция ($p < 0,001$) оказались независимыми факторами прогноза. Интересно, что при отсутствии метастазов (74%, $n = 93$) – регионарных и отдалённых – многофакторный анализ не удалось провести ввиду хороших отдалённых результатов в этой группе, медиана ОВ у этих пациентов составила 79 месяцев. При однофакторном анализе только низкая дифференцировка достоверно ($p = 0,004$) ухудшила прогноз заболевания (HR 4,23) у больных без метастазов [167].

Наличие послеоперационных осложнений также может оказать влияние на прогноз у пациентов без иных неблагоприятных факторов, пятилетняя ОВ в группе осложнений составила 37,8% против 65,8%, $p=0,003$. Развитие осложнений в послеоперационном периоде негативно сказалось и на БРВ ($p=0,03$) [180].

В ранее цитируемой работе Conci S было отмечено, что при однофакторном анализе показатели были достоверно хуже при резекции НПВ или ВВ, однако многофакторный анализ не подтвердил связь между сосудистой резекцией и прогнозом. Размер опухоли ≥ 50 мм, наличие сателлитов или мультифокальное поражение печени, наличие регионарных метастазов и R1 резекция оказались факторами неблагоприятного прогноза [155].

В нашем исследовании пол, ИМТ, функциональный статус пациента, наличие выраженного фиброза или цирроза печени не отразились на отдалённых результатах при

ВПХК. БРВ оказалась даже несколько выше в группе больных 65 лет и старше, но при многофактном анализе этот признак свое значение утратил. Осложнения $\geq$ III степени после резекции в нашем исследовании достоверно не ухудшили отдалённые результаты ($p = 0,266$ для ОВ и $p = 0,42$ для БРВ). Также в нашей работе низкая степень дифференцировки при ВПХК ($n = 68$) не ухудшила ОВ, медиана ОВ составила 39 месяцев против 33 в группе больных с высокой или умеренной степенью дифференцировки ($n=79$), $p = 0,334$. Отметим, что медиана ОВ в группе пациентов с высокой степенью дифференцировки составила лишь 22,5 месяца. Более того, однофакторный анализ при оценке БРВ выявил тенденцию в улучшении БРВ в случае низкой степени дифференцировки по сравнению с пациентами с высокой/умеренной степенью дифференцировки, медиана БРВ достигла 16 месяцев против 11, $p = 0,086$. Впрочем, многофакторный анализ этого не подтвердил.

Объем резекции печени, как было указано выше, не отразился на отдалённых результатах, медиана ОВ составила 35 месяцев при выполнении гемигептаэктомии против 31 в группе экономных опеаций, $p = 0,85$.

Отмечено преимущество в случае выполнения R0 резекции в отношении БРВ, медиана БРВ составила 13 месяцев против 9,5 месяцев, $p = 0,01$, при многофакторном анализе влияние фактора сохранилось. Но не выявлено влияния микроскопического статуса края резекции на ОВ, медиана ОВ составила 38 месяцев против 33, $p = 0,7$.

Как было отмечено выше, ни сосудистая резекция, ни резекция ВЖП достоверного влияния на отдалённые результаты в нашем исследовании не оказали. Но укажем на небольшое число пациентов в группе с резекцией указанных структур, что могло отразиться на полученных результатах. Ввиду такого обстоятельства пациенты с резекцией соседних структур, в том числе с резекцией сосудов и ВПЖ, были объединены в группу комбинированных резекций ($n = 37$). В этой группе отмечена тенденция к снижению ОВ (18 месяцев при комбинированной резекции против 45 месяцев, $p = 0,0642$). Кроме того, выявлено достоверное ухудшение БРВ (медиана 7 месяцев против 18 месяцев, $p = 0,0029$) при подобных вмешательствах. Необходимость резекции соседних структур подтвердила свое влияние на БРВ при многофакторном анализе.

Кроме того, инвазия окружающих структур (pT4, $n = 63$), подтвержденная при морфологическом исследовании удаленного препарата, негативно отразилась на ОВ при однофакторном анализе (отмечена тенденция, медиана 28 месяцев против 38, $p = 0,0992$). Более того, инвазия смежных органов - независимый негативный фактор прогноза, повлиявший на общую выживаемость при многофакторном анализе (ОР 1,63; 95%CI 1,07-2,47, $p = 0,023$). Патоморфологический статус T4 также ухудшил БРВ (отмечена тенденция, медиана 13

месяцев против 15, $p = 0,0554$), но при многофакторном анализе этот параметр свое влияние на БРВ не сохранил.

При однофакторном анализе поражение регионарных ЛУ (pN1) значимо отразилось на отдалённых результатах, медиана ОВ достигла 45 месяцев против 30, $p = 0,0083$. При многофакторном анализе pN+ статус – независимый отрицательный прогностический фактор, который повлиял как на БРВ (ОР 2,37; 95% ДИ 1,63-3,44, $p = 0,0001$), так и на ОВ (ОР 1,96; 95%CI 1,27-3,04, $p = 0,002$). Стоит отметить, что поражение ЛУ вне зон регионарного метастазирования (pM1 за счет лимфогенного метастазирования) также значимо повлиял на ОВ ($p = 0,039$) при однофакторном анализе в сравнении с группой pN1, но в этой группе есть пятилетняя ОВ – 12,2%. Кроме того, этот фактор при сопоставлении с объединенной группой pN0/pN1 утратил свое значение при многофакторном анализе.

При изучении влияния размера наибольшего узла в печени на прогноз отмечено, что при меньшем узле (до 8 см) медиана ОВ достигла 44 месяцев против 28 месяцев (при диаметре наибольшего узла 8 см и более), отмечена тенденция, $p = 0,071$. Этот фактор сохранил свое влияние на ОВ при многофакторном анализе. На безрецидивную выживаемость этот параметр влияния не оказал ($p = 0,663$).

Отмечена тенденция к улучшению ОВ при наличии такого фактора, как дооперационное значение НЛИ менее 2,45 (медиана ОВ – 45 месяцев против 28, $p = 0,079$), но не выявлено разницы в БРВ ($p = 0,319$). При многофакторном анализе более высокое значение НЛИ свое влияние на ОВ потеряло. Значение НЛИ 2,45 взято в качестве порогового ввиду того, что это медиана в нашем исследовании. Предоперационное значение НЛИ менее 3 (наиболее часто применяемо в качестве пограничного показателя по данным литературы) достоверно не повлияло ни на ОВ ($p = 0,842$), ни на БРВ ($p = 0,493$).

Не выявлено достоверного влияния повышенного уровня (35 Ед/мл и более, $n = 68$) опухолевого маркера СА 19-9 на отдалённые результаты: медиана ОВ составила 35 месяцев против 36, $p = 0,331$; медиана БРВ составила 13 месяцев при повышенном уровне против 14 месяцев, $p = 0,149$. 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 улучшении БРВ при значении СА 19-9 менее 100 ($p = 0,091$).

При анализе отдалённых результатов в зависимости стадии заболевания выявлено значимое ухудшение ОВ ($p < 0,0001$ в обоих случаях) как при III стадии (медиана 30 месяцев), так и при IV стадии за счет отдалённых лимфогенных метастазов (медиана 14 месяцев) при сопоставлении с ОВ при I-III стадиях (медиана ОВ = 55 месяцев). Также отмечено ухудшение результатов при наличии отдалённых лимфогенных метастазов (IV стадия) при сравнении с

результатами пациентов с ПИВ стадией ($p = 0,0247$). выявлена тенденция в снижении БРВ при ПИВ стадии (медиана БРВ 12 месяцев, $p = 0,0899$) и значимое снижение БРВ при IV стадии (медиана БРВ 8 месяцев, $p = 0,0336$) по сравнению с более ранними стадиями (медиана БРВ 14 месяцев).

Изучены отдалённые результаты в зависимости от числа выявленных факторов неблагоприятного прогноза, определенных при предыдущем анализе: размер опухоли 8 см и более, поражение ЛУ, множественное поражение печени, инвазия/резекция соседних структур, нерадикальная резекция (R1).

Наличие более чем одного фактора негативного прогноза отрицательно повлияло на ОВ – медиана снизилась с 53 до 24 месяцев, $p = 0,0013$. При сравнении ОВ по подгруппам (не более одного фактора, от двух до трех факторов, четыре фактора и более) также отмечено достоверное снижение ОВ с 53 месяцев до 29 месяцев при сравнении первых двух подгрупп ($p = 0,0073$). Дополнительно укажем, что наличие не более одного негативного признака положительно сказалось БРВ (медиана БРВ достигает 18 месяцев против 14, $p = 0,0003$ при сравнении с группой, где выявлено от двух до трех включительно факторов).

При этом дальнейшее увеличение числа факторов (от двух до трех против четырех и более) также оказало влияние и на ОВ (медиана ОВ = 29 месяцев против, $p = 0,089$), и на БРВ (медиана 14 месяцев против 7, соответственно, $p = 0,089$), отмечена тенденция в ухудшении отдалённых результатов.

Существует немалое число сторонников повторных резекций печени при рецидиве ВПХК после хирургического вмешательства [188, 189]. Это вопрос чрезвычайно актуален, так как рецидив опухоли после резекции печени по поводу ВПХК у большинства пациентов [183, 184]. Наиболее часто паренхима печени является местом рецидива заболевания, и достаточно часто – до 60% - в виде ее изолированного поражения [161]. Это позволяет рассмотреть возможность повторной резекции [185].

Нами выполнено десять повторных резекций печени по поводу изолированного внутripеченочного рецидива ВПХК. Преобладали экономные резекции (90%, $n = 9$). Не отмечено увеличения осложнений (30,0%) и осложнений III степени и выше (20,0% против 17,9%, $p = 1,0$) в группе повторных резекций по сравнению с группой первичных вмешательств, при этом в этой группе не было летальных исходов, не требовалась гемотрансфузия.

В группе повторных резекций радикальные операции выполнены восьми больным (80,0%), этот показатель не отличается от частоты выполнения радикальных операций при первичной резекции (82,1%, $p = 1,0$).

Отдалённые результаты повторных резекций также не отличались от результатов при первичной резекции печени, пятилетняя ОВ составила 17,2%, медиана ОВ достигла 53 месяцев против 34,7% и 36 месяцев, в группе первичных операций, соответственно, $p = 0,912$. Не было разницы и БРВ (медиана БРВ составила 14 месяцев в обеих группах, $p = 0,421$). Полученные результаты повторных резекций при ВПХК полностью оправдывает их выполнение при изолированном рецидиве.

Как и при резектабельной ВПХК, основным методом радикального лечения пациентов с локализованной ПО является хирургический, при этом сохраняется много противоречий в тактике ведения пациентов с опухолью проксимальных отделов ВЖП [369].

Стоит отметить, что резекция при ПО, по самым оптимистичным подсчетам, возможна не более чем у 40% больных [197-199]. В обзоре 2022 года отмечено, что две трети пациентов с ПО неоперабельны, при этом часть больных с нерезектабельными ПО можно рассмотреть в качестве кандидатов на трансплантацию. В статье также обсуждается ряд спорных вопросов: целесообразность желчной декомпрессии и дооперационной морфологической верификации, критерии адекватного применения методов окклюзии ветвей воротной вены. На этапе резекции также существует ряд спорных моментов: целесообразность и объем операции в зависимости от распространенности опухоли, роль резекции сосудов и лимфодиссекции [200].

В настоящее время стандартным объемом операции при ПО является резекция ВЖП в сочетании с обширной резекцией печени и регионарной лимфодиссекцией [34, 201]. Нельзя не указать, что около четверти пациентов подвергается резекции при четвертой стадии по Bismuth-Corlette, полностью не исключена возможность операций при отдалённых метастазах [202].

В наше исследование включено 98 пациентов с ПО. При этом осуществлено 11 изолированных резекций ВЖП (11,2%), однако преобладали стандартные для этой опухоли операции: резекция ВЖП в сочетании с резекцией печени (88,8%, $n = 87$). У четверти пациентов резецирована ВВ (26,5%, $n = 26$). Почти у каждого третьего пациента (31,6%, $n = 31$) операция выполнена при IV стадии по Bismuth-Corlette. Инвазия ВВ или ее долевых ветвей выявлена в 29 случаях (29,67%), в том числе у 19 из 26 пациентов с резекцией ВВ (73,1%).

Осложнения в послеоперационном периоде развиваются у большинства пациентов, летальность может достигать 18%. Есть сведения, что риск послеоперационной летальности при ПО возрастает с возрастом ($p = 0,001$), при недостаточном, менее 30%, объеме остающейся паренхимы печени ($p=0,02$), при неадекватном дренаже остающейся паренхимы печени в случае удаления 50% печени и более ($p=0,04$), а также при явлениях холангита ($p=0,001$) и при необходимости портовенозной резекции [110].

В работе российских коллег послеоперационные осложнения Clavien-Dindo $\geq$ III развились в десяти случаях 11 (37,9 %) пациентов, летальность составила 13,8% (n=4). ПРПН – частая причина летальности [104]. В работе Kawakatsu S с соавторами представлен опыт хирургического лечения 377 пациентов с ПО. Третья степень осложнений встречалась чаще всего (60,7%, n=224), четвертая степень осложнений развилась у 17 (4,6%) пациентов. Нельзя не отметить низкую послеоперационную летальность – 2,1% [216]. Такая низкая пострезекционная летальность – вплоть до ее отсутствия - характерна для японских специализированных центров. Одна из причин таких результатов - тщательность в предоперационной подготовке больных [61, 65, 120, 210]. В работе коллег из Китая летальность составила 8,8% (n = 41 пациент из 486), Осложнения $\geq$ III степени развились в 24,8% [202].

В многоцентровой работе (включено 1673 пациента с ПО) были выявлены такие независимые факторы, ухудшающие непосредственные и отдалённые результаты, как ASA $\geq$ III, большой размер опухоли, необходимость выполнения правосторонней гемигептаэктомии, пожилой возраст и наличие холангита. В группе низкого риска (17,6%, n = 294) летальность составила 5,8%, медиана ОВ достигла 42 месяца. Пациенты из промежуточной группы рисков преобладали (66,2%, n = 11089), летальность составила 12,5%, медиана ОВ составила 27 месяцев. Авторы подчеркивают, что именно в этой группе необходим более взвешенный подход, как наиболее разнородной. При высоком риске (16,2%, n = 271) летальный исход отмечен у четверти пациентов, а медиана ОВ составила 16 месяцев, что ставит под сомнение целесообразность выполнения резекции в этой группе [370].

Наш опыт также указывает, на то что операция при ПО сопровождается высоким риском развития осложнений (82,7%) и 90-дневной летальности (12,2%). Особенно высок риск летальных послеоперационных осложнений при ПО в группе больных с резекцией ВВ – 19%, однако статистически значимой разницы с группой сравнения – без резекции ВВ – не достигнуто. Несостоятельность БДА отмечена у 36 (36,7%) пациентов, при этом дополнительные манипуляции/операции потребовались 18 из них. Еще у четверти (n = 25) больных отмечено желчеистечение из края резецированной печени, у десяти из них потребовались дополнительные вмешательства. ПРПН развилась у девятнадцати больных (19,4%), у пяти из них (5,1%) ПРПН привела к летальному исходу. Внутривнутрибрюшное кровотечение развилось у шести (6,1%), гематомы - у пяти (5,1%).

Осложнения III-V степени развились у 39 больных (39,8%). При однофакторном анализе наличие инвазии ВВ и ее долевого ветвей (ОР 4,009; p = 0,003), обширная резекция печени с резекцией ВЖП против изолированной резекции ВЖП (ОР 9,250; p = 0,036), портовоенозная резекция (ОР 3,636; p = 0,007) и стадия Т3-4 (ОР 4,518; p = 0,001) достоверно

увеличили риск осложнений $\geq$ III степени, но при многофакторном анализе значимость указанных факторов не подтверждена. Отметим, что при однофакторном анализе в группе больных с резекций ВВ в пределах статистически незначимой ассоциации отмечено увеличение летальности, а также достоверное увеличение риска осложнений и венозного тромбоза.

Необходимость формировать полигепатикоэнтероанастомоз ($n = 30$) не отразилось на непосредственных результатах – это не увеличило частоту несостоятельности БДА (33,3% против 38,2%, $p = 0,820$), не отразилось на летальности (13,3% против 11,8%, $p = 1,0$). Осложнения третьей степени и выше отмечены, соответственно, у 14 и 25, что составило 46,7% и 36,8%, $p = 0,379$.

За последнее десятилетие отмечено некоторое снижение послеоперационной 90-дневной летальности до 8,5% ($n = 5$ из 59) при сравнении с опытом предыдущего временного интервала (17,9%, $n = 7$ из 39), но разница недостоверна ($p = 0,2$).

В нашей работе пятилетняя ОВ в общей группе пациентов с ПО составила 22,4%, медиана ОВ – 25 месяцев. При исключении из анализа результатов умерших от послеоперационных осложнений пациентов ($n = 12$) пятилетняя ОВ составила 24,9%, медиана ОВ – 28 месяцев.

Результаты лечения пациентов с R2 резекцией и/или при M1 ($n = 12$) оказались достоверно хуже, чем при R0-R1 резекции и отсутствии отдалённых метастазов ($n=72$), $p = 0,0055$ ДЛ ОВ и $p = 0,021$ для БРВ. Дальнейшее изучение факторов прогноза было осуществлено в группе пациентов с R0-R1 резекцией без отдалённых метастазов.

Распространение опухоли на SI печени при ПО возможно как через протоки первого сегмента, непосредственно впадающие в конfluence, так и при прямой инвазии ввиду его близости к опухоли [25, 203]. При вмешательстве на первом сегменте, как было показано в работе Cheng QB, чаще достигается R0 резекции ($p < 0,01$) при отсутствии увеличения осложнений ($p = 0,39$) и летальности ($p = 0,67$) [204]. Zhang XF указал на то, что при резекции SI отмечена тенденция к увеличению доли радикальных вмешательств при ПО ($p = 0,08$), но без значимого влияния на ОВ, $p = 0,119$ [205].

В нашей работе вмешательство на первом сегменте ($n = 51$) не увеличило риск послеоперационных осложнений $\geq$ III степени (ОР 1,111; 95%ДИ 0,493-2,506, $p = 0,800$) или уровень летальности (9,8% против 14,9%, $p = 0,76$). При этом отмечено некоторое увеличение частоты выполнения R0 резекции в этой группе, но разница не достигла статистической значимости (76,5% против 61,7%, $p = 0,129$). Кроме того, резекция SI печени улучшила БРВ ($p = 0,035$), фактор сохранил свое значение при многофакторном анализе ($p = 0,042$).

Несмотря на то, что обширная резекция печени с резекцией ВЖП – стандартный объем операции при ПО, изолированная резекция ВЖП выполняется у каждого десятого с этой опухолью [206]. Есть мнение, что такой подход целесообразен без ущерба радикализму у отобранных пациентов при I-II стадии по Bismuth-Corlette [207]. С другой стороны, в работе 2007 японских авторов было показано преимущество комбинации резекции ВЖП в сочетании с обширной резекцией печени ($n = 18$) над резекцией ВПЖ ($n = 13$) – пятилетняя ОВ достигла 62,9% против 23,1%, $p=0,0030$. Стоит отметить, что это касалось перидуктальной и инфильтративно-узловой форм, но не папиллярной [208]. Напротив, согласно работе американских коллег, частота выполнения изолированной резекции ВЖП при ПО составила 21,8% ($n = 56$ из 257), при этом в этой группе не отмечено ухудшения ОВ [205]. В работе 2023 года, в которой коллеги из Японии представили результаты 67 операций при местно-распространенной ПО, резекция ВЖП в самостоятельном варианте описана в 2 случаях (3,0%) [210].

В ранее опубликованной нами работе было показано, что при ПО резекция ВЖП без резекции печени привела к снижению частоты R0 резекций до 16,7% [160]. Однако в настоящей работе было выявлено, что изолированная резекция ВЖП при ПО позволила добиться сходного уровня частоты радикально выполненных резекций, который составил 65,6% и 63,6%, соответственно, при резекции печени с протоками и резекцией ВЖП, $p = 1,0$ (в обоих случаях группы без резекции ВВ). Мы это связываем с более тщательным отбором пациентов на операцию подобного объема в последнее время и, возможно, широким применением срочного морфологического исследования. Как было несложно предположить, непосредственные результаты резекции ВЖП отличалась от обширной резекции печени в сочетании с резекцией протоков (без сосудистой резекции). Резекция ВЖП сопровождалась значимо меньшей кровопотерей ($p = 0,0001$), требовала меньше времени на ее выполнение ($p = 0,006$), после нее реже возникали осложнения ($p = 0,002$). При однофакторном анализе отмечена тенденция к снижению частоты осложнений $\geq$ III ст ($p = 0,09$) и частоты гемотрансфузии ($p = 0,02$). При однофакторном регрессионном анализе обширная резекция печени с резекцией ВЖП (были включены пациенты с резекцией ВВ) был выше риск осложнений III степени и выше, чем при изолированной резекции ВЖП (ОР 9,250; $p = 0,036$), но при многофакторном анализе значение разница была незначима. Более экономное вмешательство в виде изолированной резекции протоков, что немаловажно, не ухудшило отдалённые результаты, медиана ОВ достигла 31 месяца в обеих группах, $p = 0,63$. Медиана БРВ составила 20 месяцев при изолированной резекции ВЖП против 25 месяцев в группе обширных вмешательств, $p = 0,98$.

Таким образом, у отобранных пациентов при ПО, в первую очередь с I-II стадиями по Bismuth, можно отметить большую безопасность изолированной резекции ВЖП по сравнению со стандартным объемом без ущерба радикализму и без ухудшения отдалённых результатов.

Согласно результатам работы работе Qin T с соавторами, необходимость в сосудистой резекции при ПО составляет 24,8%, причем у 16% больных выполнялись комбинированные артерио-венозные резекции [202]. Сосудистые резекции усложняет и без того достаточно травматичное вмешательство. Резекция ВВ - один из факторов, который часто используется для прогнозирования риска развития осложнений и летальности после вмешательств по поводу ПО в западных странах [110]. Японские авторы также указывают на увеличения риска осложнений при резекции ВВ у больных с ПО [220]. При этом, если резекция ВВ – относительно стандартная, но увеличивающая возможность развития серьезных осложнений и летального исход манипуляция, то резекция печёчной артерии в настоящее время не может быть рекомендована рутинно ввиду крайне высокого риска развития осложнений [65]. Отметим отсутствие послеоперационной летальности в работе Gyoten K, несмотря на высокий уровень резекции ВВ (69,6%) и печёчной артерии (30,4%) в группе пациентов с погранично резектабельными ПО. Но, как во всех работах из Японии, обращает на себя тщательность обследования функциональных резервов остающейся паренхимы печени с применением радиоизотопных методов и теста с элиминацией ИЦЗ. Также отметим отсутствие расширенных ПГГЭ [210].

В нашей работе портовенозная резекция (ОР 3,636; $p = 0,007$) при регрессионном анализе значительно увеличила риск осложнений $\geq$ III степени в общей группе пациентов (включены также больные с изолированной резекцией протоков), но только при однофакторном анализе. В группе больных с обширной резекцией печени (исключено 11 пациентов с изолированной резекцией ВЖП) резекции печени и ВЖП в комбинации с сосудистой резекцией ($n = 26$) отмечено достоверное увеличение уровня развития осложнений III степени и более (61,6% против 36,1%, $p = 0,035$), а также тромбоз ВВ (26,9% против 0, $p = 0,0001$), чем в группе с резекцией печени, но без резекции ВВ ($n = 61$) Летальность достигла 19,2% в группе с резекцией ВВ, что почти в два раза выше, чем в группе сравнения (11,5%), но разница оказалась не достоверна, $p = 0,33$.

При изучении факторов прогноза при ПО в работе Cheng QB в качестве негативных указаны следующие: R1 резекция (ОР 3,6; 95% ДИ 3,5-3,7), низкая дифференцировка (ОР 2,9; 95% ДИ 2,7-3,1), высокий уровень СА 19-9 в сыворотке крови (ОР 1,6; 95% ДИ 1,5-1,7) и наличие лимфогенных метастазов (ОР 1,5, 95% ДИ 1,4-1,6) [204]. В работе японских коллег при ПО независимым фактором положительного прогноза явились R0 резекция ($p = 0,024$) и

высокодифференцированная (или папиллярная форма) опухоль ($p = 0,011$), а также отсутствие поражения ЛУ ($p < 0,001$) [170].

В работе Kuriyama N уровень РЭА более $8,5 \text{ нг/мл}$ ($p = 0,003$) и стадия опухоли pT4 ($p = 0,001$) оказались независимыми неблагоприятными факторами. Наличие внутривенных метастазов и нерадикальная операция при многофакторном анализе не подтвердили свою значимость ($p = 0,779$ и $p = 0,152$, соответственно) [35]. В своей работе Kawakatsu S отметил, что тяжесть пострезекционных осложнений оказала влияние на отдалённые результаты, но только при однофакторном анализе (пятилетняя ОВ составила 41,2% против 47,9%, $p = 0,041$) [216].

В нашем исследовании, как было отмечено выше, R2 резекция и/или наличие M1 значимо ухудшили прогноз, а больные с этими признаками ($n = 12$) были исключены из дальнейшего анализа для более корректной оценки факторов прогноза. В более сбалансированной группе ($n = 72$) пол, возраст, ИМТ, значение ASA, индекс коморбидности и функциональный статус достоверно не отразились на отдалённых результатах при ПО. Не оказали своего влияния на прогноз также такие параметры, как стадия (Bismuth–Corlette и TNM – AJCC), изолированная резекция ВЖП, резекция ВВ, дифференцировка опухоли, сосудистая, периневральная, лимфоваскулярная инвазия и сторона наибольшего поражения. Как и в работе Kuriyama N [35], в нашем исследовании микроскопически нерадикальная операция (R1, $n = 20$) значимо не ухудшила отдалённые результаты, однако отметим статистически незначимую ассоциацию – при микроскопически радикальной резекции медиана ОВ составила 36 месяцев против 30 месяцев при R1 ($p = 0,134$), медиана БРВ достигла 24 месяцев при радикальной операции против 14 ($p = 0,229$). Однако при многофакторном анализе достоверного влияния этого фактора не выявлено.

Поражение регионарных ЛУ ($n = 28$) в нашей работе значимо не ухудшило отдалённые результаты, $p = 0,831$ для ОВ и $p = 0,964$ для БРВ).

В группе с поражёнными регионарными ЛУ ($n = 28$) соотношение между поражёнными и удалёнными ЛУ не отразилось на отдалённых результатах ($p = 0,25$ для ОВ и $p = 0,113$ для БРВ). В группе больных с ПО без регионарных метастазов число исследованных ЛУ (менее шести ЛУ против шести ЛУ и более) не оказало влияния ни на ОВ ($p = 0,58$), ни на БРВ ($p = 0,29$), но оказалось статистически значимым у больных в группе с лимфогенными метастазами ($n = 28$), оказав достоверное влияние на БРВ ($p = 0,026$). Также отметим положительное влияние этого фактора на БРВ в общей группе пациентов ($p = 0,037$), более того, положительное влияние объема лимфодиссекции (шесть ЛУ и более) сохранило свое положительное влияние на БРВ при многофакторном анализе ($p = 0,007$). Удаление 8 ЛУ и

более также улучшило отдалённые результаты (при сравнении с удалением менее 8 ЛУ), значимо увеличив и ОВ, и БРВ, но только при однофакторном анализе. Нельзя не отметить, что более обширная лимфодиссекция с удалением не менее шести ЛУ не ухудшила непосредственные результаты. Лимфодиссекция с удалением ≥ 8 ЛУ также не увеличила риск осложнений, частоту осложнений $\geq$ III степени и уровень летальности. Полученные результаты указывают на целесообразность и безопасность адекватной регионарной лимфодиссекции при ПО с удалением и исследованием не менее 6-8 ЛУ.

Удаление (или резекция) первого сегмента, как было отмечено ранее, улучшило БРВ ($p = 0,035$) при однофакторном анализе, фактор сохранил свою независимость при многофакторном анализе ($p = 0,042$).

При более высоком дооперационном значении НЛИ, как показал однофакторный анализ в нашей работе, прогноз оказался хуже. На результат не повлиял выбор порогового значения – три (наиболее часто встречаемого в литературе) или 2,15 (медиана дооперационного НЛИ в изучаемой группе в нашей работе). В противоположность предоперационному НЛИ, более высокий послеоперационный показатель НЛИ не оказал влияния на прогноз. Дооперационный НЛИ $\geq 2,15$ сохранил свое негативное влияние при многофакторном анализе, ухудшив и БРВ ($p = 0,007$), и ОВ ($p = 0,002$).

Наличие послеоперационных осложнений III-IV степени в нашей работе негативно сказались на отдалённых результатах при однофакторном анализе, отмечена тенденция в ухудшении ОВ ($p = 0,052$), но фактор утратил значение при многофакторном анализе. Несмотря на то, что объем интраоперационной кровопотери не сказался на отдалённых результатах, необходимость гемотрансфузии ухудшила отдалённые результаты, медиана БРВ в этом случае составила 15 месяцев против 25, $p = 0,045$. Также отметим тенденцию в ухудшении ОВ – медиана ОВ составила 30 месяцев против 39, $p = 0,060$. Фактор сохранил свое негативное влияние при многофакторном анализе, $p = 0,002$ для БРВ и $p = 0,009$ для ОВ.

Применение послеоперационной терапии ($n = 42$) при однофакторном анализе достоверно улучшило как ОВ ($p = 0,035$), так и БРВ ($p = 0,028$). При многофакторном анализе адъювантная терапия сохранило положительное независимое влияние на БРВ ($p = 0,024$).

Есть противоположные мнения относительно целесообразности и безопасности ререзекции при наличии в крае резекции опухолевых клеток во время операции, и, соответственно, интраоперационного морфологического исследования краев резекции.

В ряде работ указывается на высокий – до 16% - уровень ложноотрицательных результатов срочного морфологического исследования [205, 272, 273]. С другой стороны, в работе японских авторов уровень ложноотрицательных результатов составил 1 % [61]. Есть

мнение, что при ререзекции увеличивается частота желчеистечения – 44,4% против 17,5%, $p = 0,02$ [275]. При этом разнятся данные о целесообразности метода. В работе Shingu Y было показано, что дополнительная резекция в случае положительного края не всегда возможна, в цитируемом исследовании ререзекцию удалось выполнить у 12 пациентов из 17 с позитивным краем, и только у восьми достигнут негативный край за счет ререзекции. Но и у этих восьми больных с R0 вмешательством за счет ререзекции отдалённые результаты оказались достоверно хуже, чем в группе с изначально отрицательным краем резекции и сопоставимы с пациентами, у которых окончательный край резекции был положительный [274]. В работе Kawano F также было показано, что выполнение срочного морфологического исследования проксимального края резекции протока во время операции по поводу ПО не оправдало себя. Фактор R1, достигнутый при первичной резекции, сохранил свою значимость при многофакторном анализе (OR = 2,4, $p = 0,007$), и уже не было разницы, была ли выполнена ререзекция и какой статус радикализма был достигнут за счет ререзекции [61]. С другой стороны, в работе Zhang XF, в которой были изучены результаты лечения 215 пациентов с ПО, была показана положительная роль ререзекции при первоначально осуществленной R1 операции. При многофакторном анализе именно окончательный микроскопически нерадикальный край резекции увеличил риск смерти (OR 1,3; 95% ДИ 1,0–1,7, $p = 0,027$), а способ достижения R0 резекции на отдалённые результаты не влиял (OR 0,9; 95% ДИ 0,4–2,3, $p = 0,829$) [205].

В работе Ribero медиана ОВ пациентов с R0 операцией за счет ререзекции достигла 30,6 месяцев, что было сопоставимо с медианой в группе больных с R0 резекцией за счет первичного вмешательства [275].

Нами при ПО в последнее десятилетие срочное исследование проксимального и дистального краев резекции ВЖП осуществляется рутинно – всего оно выполнено 44 больным в нашем исследовании (44,9%). У пятнадцати больных выявлен «положительный» край резекции (22,7%): у 13 выявлены клетки аденокарциномы, у двух – высказано подозрение о наличии аденокарциномы в крае резекции. В двенадцати случаях объем операции расширен: ререзекции протоков выполнена девяти, резекция печени – двум. В одном случае потребовалось выполнить ПДР в дополнение к гемигепатэктомии.

Несмотря на то, что в нашем исследовании применение срочного исследования не увеличило частоту выполнения радикальных операций (70,5% против 64,8% при отсутствии срочного морфологического исследования, $p = 0,67$), отметим безопасность ререзекции – в этой группе не было летальных исходов. Также в группе ререзекций не выявлено увеличения

частоты значимых осложнений (III степени и выше, 33,3% против 40,7%, $p = 0,76$), а также не выявлено увеличения уровня несостоятельности БДА (25,0% против 38,4%, $p = 0,53$).

ПДР - стандартная опция при резектабельном раке ОЖП [232]. Главный панкреатический проток при раке ОЖП, как правило, не расширен, как при протоковой аденокарциноме головки поджелудочной железы, ткань поджелудочной железы менее плотная, отмечается большая толщина железы на уровне шейки. Эти факторы усложняют реконструктивный этап, риски осложнений у пациентов с опухолью ОЖП при сравнении с пациентами, у которых ПДР выполняется при раке головки поджелудочной железы [85].

ПДР – технически непростая операция, с высоким риском развития осложнений и немалым уровнем послеоперационной летальности – около 5%. Наш опыт указывает на определенный прогресс в медицине в этой области - за последние тридцать лет удалось снизить риск развития летальных осложнений при выполнении этой операции с 35 до 5% [233].

В работе Hester C 90-дневная летальность после ПДР при раке ОЖП составила 7,1% ($n = 127$ из 1782 пациентов), медиана ОВ достигла 30,1 месяцев в группе дополнительного лечения (против 22 месяцев без адъювантной терапии) [234].

В работе коллег из Китая в послеоперационная летальность составила 4,9% ($n = 6$ из 123). Наиболее часто причиной смерти явилось арозивное кровотечение ($n = 3$). Отмечена невысокая частота послеоперационных осложнений – 27,6%. Панкреатическая фистула выявлена у 7 (5,7%), фистула С – у 5 (4,1%). Еще у 14 развилась биохимическая фистула (11,4%) [244].

В работе японских коллег в послеоперационном периоде после ПДР при раке ОЖП умерло 14 пациентов из 441 (3,2%), пятилетняя ОВ превысила 40% [235].

В настоящем исследовании осложнения после ПДР, выполненных по поводу рака ОЖП, развились у 66 больных из 89 (74,2%). Панкреатический свищ развился у 29 больных (32,6%), в том числе у девяти – в сочетании с несостоятельностью БДА (10,1%). У четырех пациентов (4,5%) отмечена несостоятельность БДА в без сочетания с панкреатической фистулой. Гастростаз развился у 21 пациента (23,6%). Внутривнутрибрюшное кровотечение отмечено у двух пациентов (2,2%), желудочно-кишечное кровотечение - еще у пяти (5,6%). 90-дневная летальность достигла 5,6% ($n = 5$). Осложнения $\geq$ III степени отмечены у 37 больных ($n = 41,6\%$). При однофакторном регрессионном анализе ни сосудистая резекция ($p = 0,568$), ни ASA $> II$ ($p = 0,302$), ни более высокий индекс коморбинности ($p = 0,713$) не отразились на непосредственных результатах резекции, только с возрастом отмечено достоверное увеличение риска осложнений III степени и выше (ОР 1,052; 95% ДИ 1,001-1,106, $p = 0,049$).

Пятилетняя ОВ в общей группе больных с опухолью ОЖП составила 32,1%, медиана ОВ достигла 33 месяцев. Пятилетняя ОВ среди пациентов, отобранных для изучения факторов прогноза (прослеженные, без отдаленных нелিমфогенных метастазов, которым выполнена R0-R1 резекция, $n = 79$), составила 36,3%, медиана ОВ достигла 37 месяцев. Медиана БРВ в этой группе отобранных для изучения факторов прогноза пациентов достигла 30 месяцев.

Противоречивы мнения касательно целесообразности ПДР при вовлечении ВВ. В работе японских коллег, в которой представлены результаты лечения 129 пациентов с опухолью ОЖП, в общей группе больных летальность составила 7% ($n = 9$). При многофакторном анализе инвазия ВВ подтвердила свою прогностическую значимость ($p=0,006$), медиана ОВ в этом случае составила 3 месяца. Высокая (20%) летальность в группе больных с резекцией ВВ и крайне неудовлетворительные отдалённые результаты при ее инвазии, по мнению авторов, делает вовлечение ВВ критерием пограничной резектабельности [239]. В более современной работе 2021 года резекция ВВ также оказалась единственным негативным фактором прогноза при многофакторном анализе [373].

Неудовлетворительные результаты при портоvenозной резекции при выполнении ПДР в комбинации с резекцией печени позволили сделать вывод, что инвазия ВВ является противопоказанием к выполнению гепатопанкреатодуоденальной резекции при БР [374].

Целесообразность артериальных резекций при планировании ПДР по поводу рака ОЖП также подвергается сомнению [44]. В японском исследовании резекция крупных артерий при раке ОЖП кратно ухудшила отдалённые результаты, ОР смерти составил 4,47 ($p = 0,0346$). Авторы отмечают, что целесообразность выполнения ПДР в сочетании с артериальной резекцией – предмет дискуссии. [240]. С другой стороны, возможна и относительно безопасна резекция правой печёночной артерии без ее реконструкции, артериальное кровоснабжение правой доли печени в этом случае происходит за счет коллатеральной артерии между долевыми артериями печени на уровне конfluence ВЖП [246].

В нашем исследовании артериальные резекции не осуществлялись, портоvenозная резекция выполнена десяти больным (11,2%), несколько чаще в виде циркулярной резекции ($n = 6$). Интраоперационная кровопотеря (2000 мл против 1100 мл, $p = 0,0046$) и длительность оперативного вмешательства (280 минут против 240 мин, $p = 0,0276$) были выше в группе портоvenозных резекций. Осложнения отмечены почти у всех больных с резекцией ВВ, но разница с контрольной группой недостоверна (90,0% против 72,2% в группе стандартных ПДР, $p = 0,443$). Регрессионный анализ не выявил увеличения риска развития осложнений III степени и выше при резекции ВВ (ОР 1,469; 95% ДИ 0,393-5,490, $p = 0,568$). Не было выявлено достоверной разницы в 90-дневной летальности (10,0% против 5,1%, $p = 0,457$). При сравнии

отдалённых результатов не отмечено достоверного ухудшения в группе больных с венозными резекциями: пятилетняя ОВ в этой группе достигла 29,6% (против 35,1%), медиана ОВ достигла 26 месяцев против 36, $p = 0,235$. Медиана БРВ составила 19 месяцев против 23,5 месяцев, $p = 0,249$. Опираясь на наш опыт, можно сказать, что отсутствие ухудшения непосредственных и отдалённых результатов при резекции ВВ позволяет ее рекомендовать к выполнению для достижения R0 резекции. При инвазии ВВ нет пятилетней ОВ, однако крайне малое число наблюдений с портальной инвазией в нашем исследовании ($n = 4$) не позволяет сделать однозначные выводы о целесообразности резекции у этой группы пациентов. Кроме того – инвазия ВВ/ВБВ – морфологический признак и далеко не всегда на основании лучевых методов исследования возможно ее предугадать.

По мнению *Lyu S* с соавторами при дистальной локализации ХК дополнительная резекция положительного проксимального отдела ВЖП увеличивает риск образования билиарной фистулы, но позволяет улучшить ОВ [244]. Наш небольшой опыт ($n = 11$) не позволил однозначно высказаться о целесообразности срочного интраоперационного морфологического исследования краев резекции желчного протока при раке ОЖП.

В американо-корейской работе глубина опухолевой инвазии, выраженной в мм достоверно повлияла на отдалённые результаты при внепечёночной ХК [42]. Аналогичные результаты представлены еще в одной в работе из Южной Кореи [45]. В ранее цитируемой нами работе было отмечено, что статус резекции R1 и время операции ≥ 360 минут оказались независимыми факторами риска, прогнозирующие как более раннее рецидивирование (ОР 4,47, $p = 0,001$ и ОР 5,83, $p = 0,008$ соответственно), так и риск смерти (ОР 4,36, $p = 0,001$ и ОР 4,67, $p = 0,017$ соответственно [246]. В своей работе *Sumiyoshi T* отметил, что необходимость резекции крупных артерий (ОР = 4,47, $p = 0,0346$) и поражение ЛУ (ОР = 3,21; $p = 0,0142$) – независимые факторы негативного прогноза, предсказывающее быстрый рецидив [240].

Lyu S в своей работе отметил, что при признаках инвазии ВВ и/или уровне СА 19-9 выше 75 Ед/мл увеличивается частота поражения лимфатического аппарата. Наличие лимфогенных метастазов значимо ухудшило прогноз: пятилетняя выживаемость составила 19% против 43,2% ($p = 0,000$). Для пациентов с метастазами в ЛУ соотношение числа пораженных ЛУ к удаленным также оказалось фактором прогноза с пограничным значением «0,13» [244].

В нашей работе однофакторный анализ показал, что поражение ЛУ значимо ухудшило отдалённые результаты при раке ОЖП, медиана БРВ в группе с лимфогенными метастазами составила 13,5 месяцев против 30 месяцев в группе сравнения, $p = 0,0141$. Медиана ОВ достигла 17 месяцев при N+ против 42, отмечена тенденция ($p = 0,0501$). Однако при многофакторном анализе значимость фактора была утеряна. Мы это связываем с тем, что в

группе с РПИ в два раза чаще выявлялись метастазы в ЛУ. На подобное явление указывают коллеги из Японии, которые отмечают значимость распространения опухоли за пределы стенки протока при внепечёночной ХК дистальной локализации, которое сохранило свое влияние при многофакторном анализе, но поражение ЛУ было значимым только при однофакторном [44].

В настоящем исследовании при R0 резекции отмечена тенденция в увеличении ОВ, медиана ОВ составила 37 месяцев против 14, $p = 0,090$. Также отмечена тенденция в ухудшении БРВ при R1 резекции, $p = 0,0916$. При многофакторном анализе отрицательное значение нерадикальной операции сохранилось, отмечено ухудшение ОВ при R1 резекции (ОР 2,71; 95%ДИ 1,15-6,37, $p = 0,022$) и тенденция в ухудшении БРВ (ОР 2,24; 95%ДИ 0,95-5,32).

Также согласно нашим данным, ОВ при раке ОЖП в группе высокодифференцированных опухолей была выше, пятилетняя ОВ достигла 53,3% против 28,8%, медиана ОВ составила 65 месяцев против 30, $p = 0,0076$. Высокая степень дифференцировки также положительно отразилась на БРВ, $p = 0,0197$. При многофакторном анализе дифференцировка сохранила свое влияние на прогноз: ОВ была ниже в группе умеренно- и низкодифференцированных опухолей (ОР 2,18; 95%ДИ 1,04-4,54, $p = 0,039$), также отмечена тенденция к увеличению риска рецидива в этой группе больных (ОР 1,90; 95%ДИ 0,92-3,90, $p = 0,082$).

Отметим, что панкреатическая инвазия ($n = 54$) значимо повлияла на отдалённые результаты, ухудшив как ОВ (медиана ОВ составила 27 месяцев против 85 месяцев, $p = 0,0004$), так и БРВ (медиана БРВ достигла 17 месяцев, $p = 0,0004$). Панкреатическая инвазия – независимый отрицательный фактор прогноза, который повлиял как на ОВ (ОР 2,27; 95%ДИ 1,08-4,78, $p = 0,031$), так и на БРВ (ОР 2,24; 95%ДИ 1,10-4,57, $p = 0,027$).

Как было отмечено выше, РПИ, которая выявлена у 38 пациентов, значимо ухудшила отдалённые результаты, медиана ОВ составила 71 месяц в группе без РПИ против 17 месяцев при ее наличии, $p < 0,0001$. Медиана БРВ в группе без РПИ достигла 66 месяцев против 14 месяцев, $p < 0,0001$. Инвазия ретроперитонеальной клетчатки значимо ухудшила и ОВ (ОР 4,21; 95%ДИ 2,08-8,49, $p < 0,001$), и БРВ (ОР 5,35; 95%ДИ 2,56-11,1, $p < 0,001$).

При однофакторном анализе ПНИ ($n = 31$) негативно повлияла на отдалённые результаты, однако разница оказалась недостоверной, $p = 0,165$ для ОВ, и $p = 0,186$ для БРВ, но при многофакторном анализе была выявлена тенденция к отрицательному влиянию этого фактора и на БРВ ($p = 0,051$), и на ОВ ($p = 0,077$).

Результаты нашей работы выявили тенденцию в ухудшении как ОВ ($p = 0,079$), так и БРВ ($p = 0,072$) при уровне СА 19-9 > 37 Ед/мл у больных раком ОЖП. Медиана ОВ в группе больных с нормальным уровнем маркера составила 43 месяца против 35, трехлетняя БРВ при

нормальном уровне СА 19-9 составила 51,9% против 21,6% при повышенном уровне, $p = 0,072$. При многофакторном анализе признак свое значение утратил, возможно, в связи с отсутствием данных по этому показателю у 22 пациентов. При использовании в качестве пограничного уровня значение маркера 100 Ед/мл разницы в отдалённых результатах не получено, $p = 0,973$ для ОВ и $p = 0,785$ для БРВ.

Послеоперационные осложнения $\geq$ III степени не оказали влияния на отдалённые результаты, пятилетняя ОВ в группе с осложнениями III-IV степени ($n = 30$) составила 38,3%, что достоверно не отличалось от результатов в группе без столь серьезных осложнений ($n = 49$, пятилетняя ОВ = 31,9%, $p = 0,373$). Трехлетняя БРВ достигла 34,4% в группе с осложнениями $\geq$ III степени против 42,7% в группе сравнения, $p = 0,203$.

Значение НЛИ перед ПДР при раке ОЖП в нашем исследовании не оказало влияния на отдалённые результаты. В качестве пограничного было использовано значение «3», как наиболее часто используемого в мировой литературе. Также в качестве пограничного показателя была использована медиана НЛИ в нашем исследовании - 1,97.

При сравнении выживаемости в зависимости от стадии заболевания отметим, что только пациенты с IA стадией по TNM классификации в седьмой редакции ($n = 7$, медиана ОВ = 73 месяца) имели значительное, но статистически незначимое преимущество как при сравнении с IB стадией ($n = 11$, медиана ОВ = 21 месяц, $p = 0,1998$), так и при сравнении с остальными стадиями ($n = 72$, медиана ОВ = 35 месяца, $p = 0,217$). Сравнение отдалённых результатов у больных с первой и второй стадиями показало отсутствие разницы в общей выживаемости между группами, медиана 42 месяца против 35, $p = 0,621$. Такие результаты можно объяснить небольшим числом больных в некоторых группах, особенно в группе с IA стадией ($n = 7$). Стоит подчеркнуть, что нами для стадирования использована седьмая редакция TNM классификации. Ранее нами упоминалось, что основанная на глубине инвазии в миллиметрах для определения показателя «Т» восьмая редакция TNM классификация (AJCC) не учитывает фактор инвазии в окружающие органы и ткани - за исключением категории «Т4» за счет инвазии ВБА, ОПА или чревного ствола. На отсутствие прогностической значимости TNM (AJCC) классификации восьмой редакции указывает ряд авторов [40, 41, 44].

Вполне закономерно, что наличие нескольких неблагоприятных факторов также может ухудшить отдалённые результаты. Комауа К с соавторами оценивали периневральную и панкреатическую инвазию, а также наличие регионарных метастазов. Авторы из Японии указали на прекрасные результаты при отсутствии негативных признаков (пятилетняя БРВ = 70,6%) или наличии одного из них (пятилетняя БРВ = 50,3%). Дальнейшее накопление

факторов значительно ухудшило прогноз, пятилетняя БРВ снизилась до 31,8% при двух факторах, и составила лишь 13,4% при наличии трех факторов негативного прогноза [241].

Нами получены аналогичные результаты: выявлено ухудшение и общей, и безрецидивной выживаемости при кумуляции негативных факторов прогноза при раке ОЖП. В качестве факторов использовали следующие: поражение ЛУ, R1 - резекция, низкая или умеренная степень дифференцировки, инвазия поджелудочной железы, наличие забрюшинной инвазии, наличие ПНИ, повышенный уровень СА 19-9 (более 37 Ед/мл). При наличии не более чем одного из факторов негативного прогноза ($n = 21$) медиана ОВ составила 85 месяцев, при выявлении двух-трех факторов этот показатель значимо снизился до 35 месяцев ($n = 25$, $p = 0,002$). При наличии же четырех и более факторов ($n=33$) медиана ОВ составила лишь 17 месяцев, разница достоверна при сравнении как с первой ($p<0,0001$), так и со второй группой ($p = 0,0098$). Пятилетняя ОВ составили 76,2% в первой группе, 39,3% во второй и всего 6,9% при наличии четырех и более факторов негативного прогноза.

Подобный же результат получен при анализе БРВ в зависимости от числа факторов. Выявление двух – трех факторов отрицательного прогноза значимо ухудшило БРВ (трехлетняя БРВ составила 40,0% против 84,7% в группе с не более чем одним фактором, $p = 0,0052$). В группе с наличием большего числа негативных факторов (более трех) наблюдалось дальнейшее ухудшение отдалённых результатов: трехлетняя БРВ составила всего 6,1%, разница статистически значима при сравнении со второй группой (два – три фактора, $p = 0,0016$), и, тем более, с первой (ноль – один фактор, $p < 0,0001$).

Существует ряд противоречивых работ в отношении целесообразности лимфодиссекции при ХК, особенно много споров в отношении роли лимфодиссекции при ВПХК. Необходимость лимфодиссекции при ВПХК в свое работе показал Yoh T. При отсутствии поражения регионарных ЛУ по данным предоперационного обследования, выполнение рутинной регионарной лимфодиссекции улучшило прогноз жизни пациентов - пятилетняя выживаемость достигла 65% против 46%, $p = 0,017$. При этом регионарный рецидив развивался одинаково часто в обеих группах, $p = 0,849$ [255]. Согласно данным метаанализа 2019 года, при ВПХК в группе больных с лимфодиссекцией не отмечено существенных различий ни в ОВ (ОР 1,13, 95% ДИ 0,94–1,36, $p = 0,20$), ни в БРВ (ОР 1,23, 95% ДИ 0,94–1,60, $p = 0,13$) против группы без вмешательства на ЛУ [250]. Аналогичные результаты получены в более современном метаанализе 2022 года, не выявлено влияния лимфодиссекции при ВПХК ни на БРВ, $p = 0,62$, ни на ОВ, $p = 0,21$ [251]. В японском исследовании (включено 345 пациентов с резектабельной ВПХК) лишь у 68% больных была выполнена лимфодиссекция, при этом не отмечено влияние лимфодиссекции на ОВ ($p = 0,0881$) [16]. В работе 2022 Rhee H с коллегами выявили, что при

морфологическом исследовании после резекции по поводу ВПХК в препарате лишь у 155 из 316 (49,1%) больных были выявлены ЛУ [82]. В работе 2023 года у трети пациентов после резекции не удалось определить статус ЛУ, в исследование было включено 3384 больных [152].

В исследовании из Японии показана роль лимфодиссекции при внепечёночной ХК проксимальной локализации. Метастазы в ЛУ выявлены у 45% больных, их наличие оказалось независимым прогностическим фактором ($p = 0,045$). Стоит отметить, что выявление забрюшинных метастазов достоверно не ухудшило прогноз пациентов по сравнению с поражением регионарных ЛУ ($p = 0,058$). Соотношение между поражёнными и удалёнными ЛУ 0,2 и менее показало свою значимость, но только при однофакторном анализе. Удаление < 5 ЛУ явилось дополнительным неблагоприятным прогностическим фактором в группе радикальных резекций без поражения ЛУ, при этом удаление ≥ 8 ЛУ своей значимости не показало [261].

Результаты работы Li X, в которую было включено 448 пациентов с опухолью ОЖП, показали, что соотношение поражённых ЛУ к удалённым (0,45) имеет большую прогностическую значимость, чем факт поражения ЛУ, что свидетельствует о необходимости выполнения рутинной лимфодиссекции при указанной локализации ХК. Автор рекомендует удалять не менее 12 ЛУ при раке ОЖП [259].

Нами также изучена роль лимфодиссекции при различных локализациях ХК. При оценки непосредственных результатов резекционного этапа у больных с ПО в зависимости от объема лимфодиссекции с удалением шести ЛУ и более ($n = 67$) нами отмечено отсутствие разницы в уровне осложнения (83,6% против 79,3%, $p = 0,771$), а также частоте осложнений III степени и более (38,8% против 41,4%, $p = 0,823$). Более обширная лимфодиссекция не увеличила риск развития панкреатита (6,0% против 10,3%, $p = 0,428$), панкреонекроза (0 против 3,4%, $p = 0,302$). Послеоперационная летальность оказалась даже ниже в группе с более обширной лимфодиссекцией, но разница статистически не значима (9% против 17%, $p = 0,494$).

В общей группе пациентов с ПО, отобранных для изучения факторов прогноза ($n = 72$), выявлено двукратное увеличение медианы БРВ в случае более адекватной лимфодиссекции с удалением шести ЛУ и более (медиана БРВ = 22 месяца против 11 месяцев в группе с удалением менее шести ЛУ, $p = 0,037$) кроме того, достоверное влияние более широкой лимфодиссекции с удалением шести ЛУ и более сохранилось в общей группе пациентов при многофакторном анализе ($p = 0,007$). ОВ была также выше, но разница не достоверна, медиана ОВ составила 36 месяцев против 25 месяцев, $p = 0,15$. На непосредственные результаты удаление ≥ 8 ЛУ при ПО также не повлияла, а при однофакторном анализе оказало положительное влияние на прогноз.

Отметим, что в нашей работе у пациентов с ПО в группе с пораженными регионарными ЛУ не выявлено достоверного влияния на общую ($p = 0,25$) или безрецидивную ($p = 0,102$) выживаемость такого фактора, как LNR – соотношение между метастатическими и удаленными ЛУ. При этом отметим на более чем двукратное увеличение как медианы ОВ (36 месяцев против 15), так и медианы БРВ (25 месяца против 11,5) при $LNR \leq 0,2$, а разница БРВ была близка к тенденции ($p = 0,102$). Возможно, небольшое число пациентов ($n = 28$) метастазами в ЛУ помешало с большей уверенностью высказаться о роли этого фактора.

Учитывая положительное влияние более адекватной лимфодиссекции на отдалённые результаты, в первую очередь – на БРВ, при ПО и отсутствие негативного влияния на непосредственные, следует признать целесообразность адекватной регионарной лимфодиссекции с удалением не менее шести ЛУ при раке ВЖП проксимальной локализации.

При ВПХК не выявлено влияние объема лимфодиссекции (до шести удаленных ЛУ в препарате или шесть и более) ни в общей группе больных, ни в группе с поражением ЛУ ($p > 0,1$ при сравнении как ОВ, так и БРВ). У пациентов с пораженными ЛУ медиана ОВ в группе с адекватной лимфодиссекцией достигла 31 месяца, что оказалось выше, чем в группе без адекватного вмешательства (медиана ОВ = 16 месяцев), но почти двукратный выигрыш оказался статистически незначимым, $p = 0,45$. У больных с ВПХК с лимфогенными метастазами в нашем исследовании соотношение пораженных ЛУ к удаленным (в качестве пограничного значения использовался и $LNR = 0,2$, и $LNR = 0,35$) также не отразилось на отдалённых результатах.

При этом более обширная лимфодиссекция не увеличила частоту осложнений, в том числе - частоту осложнений $\geq$ III степени (18,4% против 22,2%, $p = 0,594$). Частота послеоперационного панкреатита (3,4% против 7,4%, $p = 0,351$), а также уровень послеоперационной летальности были сопоставимы (2,3% против 3,7%, $p = 0,694$) в группах сравнения. Несмотря на отсутствие значимого улучшения отдалённых результатов при ВПХК в случае выполнения более обширной лимфодиссекции с удалением 6 ЛУ и более, учитывая ее безопасность, следует признать обоснованным ее выполнение для более точного стадирования.

При раке ОЖП лимфодиссекция с удалением семи ЛУ и более (медиана в нашем исследовании) не отразилась на непосредственных результатах, не увеличив риск осложнений, панкреонекроза и летальности. При этом объем лимфодиссекции с удалением 7 ЛУ и более ($n = 39$) достоверно не повлиял на ОВ (медиана 36 месяцев против 35,5, $p = 0,512$). Отметим некоторое увеличение пятилетней ОВ (40,5% против 29,2%, $p = 0,512$) и трехлетней БРВ в группе с более адекватной лимфодиссекцией (33,7% против 22,5%, $p = 0,640$), но разница недостоверна. Ни в группе больных без поражения ЛУ ($n = 57$, медиана ОВ 38 месяцев против

40, $p = 0,2035$), ни в группе с лимфогенными метастазами ($n = 22$, медиана ОВ 18 месяцев против 17,5, $p = 0,688$) лимфодиссекция с удалением 7 ЛУ и более не привела к улучшению отдалённых результатов. Также не выявлено в этой группе больных достоверной разницы в отдалённых результатах в зависимости от соотношения пораженных ЛУ к удаленным.

Применение числа «12» в качестве пограничного значения удаленных ЛУ (одно из используемых в качестве пограничного при раке ОЖП) также не выявило достоверных различий в отдалённых результатах в сравниваемых группах, медиана ОВ достигла 36 месяцев при более обширной лимфодиссекции против 35, $p = 0,647$, медиана БРВ составила 25 месяцев при удалении ≥ 12 ЛУ против 22 месяцев в группе сравнения, $p = 0,436$).

Можно обратить внимание, что в нашей работе более тщательная лимфодиссекция позволила значимо улучшить безрецидивную выживаемость только у больных с ПО как в общей группе, так и в группе с пораженными ЛУ, однако отсутствие ухудшения непосредственных результатов в случае выполнения более обширной лимфодиссекции при всех локализациях ХК позволяет рекомендовать ее к выполнению для более корректного стадирования, а влияние объема лимфодиссекции на выживаемость изучить на большей популяции пациентов.

При ХК прогноз неблагоприятный, даже в случае курабельной резекции прогрессирование развивается у большинства пациентов [1, 16, 312]. При ВПХК в течение полугода прогрессирование развивается у 22% больных [179]. Не более 25-40% больных проживет 5 лет после вмешательства [95]. При внепечёчной ХК отдалённые результаты резекции также неудовлетворительные [222]. Лишь 5% больных с ПО могут надеяться на полное выздоровление, наличие факторов негативного прогноза практически исключает эту возможность [312]. Нерадикальная резекция или сомнения в возможности ее выполнения, лимфогенные метастазы, распространение на окружающие структуры ухудшают отдалённые результаты, а в совокупности с риском осложнений, в том числе – фатальных, иногда ставят под сомнение целесообразность вмешательства. Множественное поражение печени является дополнительным фактором негативного прогноза при ВПХК [313].

Подобные результаты хирургического лечения при ХК указывают на необходимость разработать комбинированный подход в лечении пациентов с ХК. При этом результаты комбинированного лечения нередко противоречивы, кроме того, их сложно назвать удовлетворительными.

Большая часть исследований посвящена адъювантной терапии. Есть ряд положительных работ, в первую очередь – ретроспективных.

При ПО добавление гемцитабина после резекции ($n = 67$) позволило увеличить медиану ОВ до 37 месяцев против 20 в группе больных ($n = 113$), которым осуществлено только хирургическое лечение, $p=0,001$ [314]. Takahashi D и соавт. при лимфогенных метастазах предлагают у больных с ПО проводить адъювантную терапию в обязательном порядке, при этом предлагают выбрать фторпиримидины (S-1) [315].

В работе Hassan H при ХК любой локализации отмечено положительное влияние дополнительной терапии как на БРВ (ОР, 95% ДИ: 0,63, 0,41–0,98; $p = 0,04$), так и на ОВ (ОР, 95% ДИ: 0,46, 0,27–0,78; $p < 0,01$) при сравнении с группой только хирургии. Преимущество в большей степени заметно у больных после нерадикальной операции и большим, более пяти сантиметров, размером опухоли [316]. Исследование II фазы SWOG S0809 показало положительную роль адъювантной химиолучевой терапии при внепечёночной ХК и раке желчного пузыря. Двухлетняя ОВ достигла 67% в группе R0 резекций и 60% в группе R1 при первичной конечной точке 60% и 45%, соответственно [317].

При раке ОЖП адъювантная химио- или химиолучевая терапия улучшила отдалённые результаты, медиана ОВ составила 31 месяц против 25, $p = 0,006$. Дальнейший анализ выявил преимущество комбинированного подхода при наличии неблагоприятных факторов: при опухолях T3/T4 (ОР = 0,72; 95% ДИ 0,59–0,89), при поражении ЛУ (ОР 0,70; 95% ДИ 0,56–0,87) и при микроскопически нерадикальной резекции (ОР 0,58; 95% ДИ 0,42–0,81) [234].

В работе 2022 года из Японии ($n = 105$) также было отмечено статистически значимое улучшение отдалённых результатов при использовании адъювантной терапии ($p=0,038$) в группе пациентов с дистальной холангиокарциномой при наличии регионарных метастазов, но не для пациентов после R1 резекции или больных с высоким уровнем маркера [237].

С другой стороны, существует ряд негативных работ. В своей ретроспективной работе 2022 года Belkouz A не отметил улучшения ОВ у пациентов с опухолью ОЖП при добавлении послеоперационной терапии, в том числе не отмечено положительной роль адъювантной терапии в прогностически неблагоприятной прогностической группе (ОР 0,69; 95% ДИ 0,39–1,24) [243].

В ретроспективной работе, опубликованной в 2017 году, не было отмечено положительного влияния дополнительной терапии при ВПХК ($n = 369$) на отдалённые результаты, в том числе – при положительном крае резекции [321]. Исследование о применении регионарной адъювантной терапии при первой стадии у больных с ВПХК оказалось негативным [319]. Ретроспективное исследование, в которой проанализированы результаты 157 пациентов с БР (из них 94 - с ХК), ни адъювантная химиотерапия ($n = 53$), ни

адъювантная химиолучевая терапия ($n = 24$) не улучшили выживаемость. В качестве послеоперационной терапии применялся, как правило, пероральные фторпиримидины [320].

Как отмечено выше – результаты ретроспективных исследований или небольших проспективных исследований II фазы при изучении роли адъювантной терапии при ХК неоднозначны и противоречивы, нет убедительных данных о целесообразности назначения послеоперационной терапии в зависимости от локализации ХК и наличия ряда неблагоприятных факторов прогноза. Впрочем, при их выявлении коллеги чаще склоняются к назначению профилактической терапии.

Проспективные исследования в этом плане более однозначны. Исследования PRODIGE 12-ACCORD и BCAT по изучению целесообразности гемцитабин-содержащих режимов после резекции по поводу, соответственно, БР и ХК, оказались негативными. [232, 234]. Согласно объединенному анализу двух предыдущих исследований (PRODIGE 12-ACCORD и BCAT) адъювантная терапия с применением режимов на основе гемцитабина не улучшила прогноз по сравнению с наблюдением: пятилетняя БРВ составила 40,8% (против 36,6% в группе наблюдения, $p = 0,46$), пятилетняя ОВ достигла 50,5% (против 49,3%) [325].

И напротив, проспективное исследование BILCAP показало, что назначение капецитабина после операции достоверно улучшила отдалённые результаты: в группе *reg-protocol* медиана продолжительности жизни достигла 53 месяцев против 36 при хирургическом подходе, $p=0,028$. Комбинированная терапия с применением капецитабина при билиарном раке в настоящее время проводится согласно результатам этого исследования [326].

Результаты однофакторного анализа, проведенного в нашей работе, показали, что при ВПХК отмечено достоверное улучшение общей ($p = 0,0088$) и статистически незначимое улучшение БРВ ($p = 0,1061$) в случае применения адъювантной терапии ($n = 95$ из 170). При многофакторном анализе отрицательное влияние отсутствия послеоперационной терапии сохранилось как на ОВ (ОР 2,12; 95%CI 1,41 - 3,20, $p = 0,002$), так и на БРВ – отмечена тенденция (HR 1,42; 95% CI 0,99 - 2,04, $p = 0,055$).

Дополнительно изучено влияние схемы примененной химиотерапии (капецитабин в монорежиме или гемцитабин-содержащие схемы) в группе комбинированного лечения при ВПХК. При этом в общей группе пациентов, без учета факторов прогноза, отмечено незначимое увеличение медианы ОВ до 62 месяцев в группе, где был использован гемцитабин и схемы на его основе ($n = 43$) по сравнению с группой капецитабина ($n = 48$, медиана ОВ 48 месяцев), разница наметилась в пределах статистически незначимой ассоциации ($p = 0,1547$). На БРВ влияние схемы адъювантной терапии не отразилось ($p = 0,7737$). Однако при сравнении отдалённых результатов в группе больных с более чем одним из выявленных факторов

неблагоприятного прогноза ($n = 56$) в зависимости от схемы адъювантной терапии (капецитабин или схемы на основе гемцитабина) отмечена отчетливая тенденция ($p = 0,071$) в улучшении ОВ в группе гемцитабина ($n = 31$) медиана ОВ достигла 64 месяцев против 23 месяцев в группе капецитабина ($n = 25$). Такие результаты позволяют рассмотреть возможность применения адъювантной терапии при ВПХК у больных с наличием двух и более негативных факторов прогноза. На БРВ такого влияния отмечено не было ($p = 0,3409$).

При ПО применение дополнительной терапии ($n = 42$) после операции позволило достоверно улучшить и ОВ (медиана 43 месяца против 25 месяцев, $p = 0,035$), и БРВ (медиана БРВ = 25 месяцев, $p = 0,028$). Практически все пациенты получили системную химиотерапию ($n = 41$), одному пациенту проведена ФДТ. При многофакторном анализе проведение адъювантной терапии положительно сказалось на БРВ ($p = 0,024$). В группе пациентов с послеоперационной терапией схема терапии – капецитабин в монорежиме ($n = 17$) или терапия на основе гемцитабина ($n = 23$) – на прогноз не влияли. В группе капецитабина медиана ОВ составила 36 месяцев, что достоверно не отличается от ОВ в группе гемцитабина (медиана ОВ = 43, $p = 0,68$). Также отмечено отсутствие влияния схемы на БРВ ($p = 0,51$).

Осуществлена оценка влияния адъювантной терапии у больных с опухолью ОЖП вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза, при этом отмечено некоторое улучшение ОВ в группе комбинированной терапии (пятилетняя ОВ достигла 37,7% против 30,8%, медиана ОВ 38 месяцев против 26,5 месяцев, $p = 0,443$), но разница статистически незначима. Аналогичная ситуация отмечена при сопоставлении БРВ. С другой стороны, послеоперационная терапия при раке ОЖП позволила улучшить отдалённые результаты в группе больных с наличием двух и более факторов негативного прогноза ($n = 58$). Добавление системной терапии ($n = 32$) значимо увеличило пятилетнюю ОВ с 11,5% (группа без адъювантной терапии, $n = 26$) до 25,0%, $p = 0,0349$, также отмечено более чем двукратное увеличение медианы ОВ. Послеоперационная системная химиотерапия также позволила увеличить БРВ, отмечена тенденция к улучшению: медиана БРВ составила 22 месяца в группе с химиотерапией против 12,5 месяцев в группе сравнения, $p = 0,063$.

Роль предоперационной терапии при ХК изучена в меньшей степени, чем роль адъювантного лечения. В работе китайских авторов не рекомендуется рутинное выполнение предоперационной терапии у пациентов с ВПХК, которым может быть выполнена резекция, но на ее назначении с последующей оценкой эффекта терапии авторы настаивают при сомнении в резектабельности, при этом в виде опции считают возможным применять как стандартную системную химиотерапию, так и регионарное лечение, лучевую или химиолучевую терапию

[343]. Подобного мнения придерживаются коллеги из Канады, но уже отношении не только ВПХК, но и БР любой локализации [344].

Согласно результатам настоящего исследования, у больных с ВПХК предоперационная терапия ($n = 38$) не ухудшила непосредственные результаты резекции печени, не снизила частоту радикальных резекций (89,5% против 80,3%, $p = 0,241$). Отметим, что в группе с предоперационной терапией было значимо больше больных с инвазией в окружающие структуры. Половине больных ($n = 19$) предоперационная терапия назначена в связи с признаками нерезектабельности, и в этой группе также не отмечено снижения радикализма (84,2% против 80,3%, $p = 1,0$). В группе же больных с неоадьювантной терапией частота R0 резекций оказалась выше (94,7% против 80,3% в группе больных, которым на первом этапе выполнили резекцию печени, $p = 0,205$), но разница недостоверна.

В общей группе предоперационная терапия не ухудшила отдалённые результаты: и ОВ (медиана 40 месяцев против 36, $p = 0,403$) и БРВ (медиана 17 месяцев против 14, $p = 0,126$) оказались несколько выше в группе с предоперационной терапией, но разница недостоверна. Это при том, что в этой группе значительно чаще выявлялись такие неблагоприятные факторы прогноза, как инвазия соседних структур (60,5% против 33,1%, $p = 0,003$) и ПИВ стадия и выше (84,2% против 58,0%), $p = 0,003$.

При оценке отдалённых результатов в зависимости от наличия одного или более из ранее выявленных факторов прогноза (N^+ , R1, инвазия/резекция окружающих структур, размер узла 8 см и более, множественное поражение) отмечена тенденция к улучшению ОВ в группе с предоперационной терапией (медиана 40 месяцев против 29, $p = 0,081$), чем в группе без предоперационной терапии. При анализе же БРВ в группе больных с наличием неблагоприятных прогностических признаков отмечено достоверное положительное влияние предоперационной терапии, медиана БРВ составила 17 месяцев против 12, $p = 0,0177$. Более того, было отмечено, что у больных с наличием вышеперечисленных факторов при применении предоперационной терапии отмечена тенденция в улучшении ОВ (медиана достигла 40 месяцев против 26, $p = 0,066$) и достоверное улучшение БРВ (медиана БРВ достигла 17 месяцев против 13, $p = 0,0179$) по сравнению с группой больных, которые получили стандартное лечение – резекцию, а затем адьювантную терапию капецитабином. Такие результаты указывают о целесообразности предоперационной терапии у больных ВПХК при наличии факторов негативного прогноза.

В нашем исследовании в группе пациентов с ПО с предоперационной терапией радикальная резекция осуществлена шести больным из восьми (75,0%), что достоверно не отличалось от уровня радикализма в группе больных без предоперационной терапии (68,9%, $n =$

62 из 90, $p = 1,0$). Предоперационная терапия также не увеличила риск послеоперационной летальности, которая составила 12% в обеих группах, $p = 1,0$. Медиана ОВ в группе пациентов, которым проведена предоперационная ФДТ или химиотерапия составила 26 месяцев, медиана БРВ – 17 месяцев. Учитывая небольшой размер выборки ($n = 8$), а также разнородность группы, в которой представлены как первично операбельные пациенты ($n = 6$), так и больные с нерезектабельным опухолями ($n = 2$), сравнение с группой, которым выполнена резекция без предоперационного лечения, не проводилось.

На основании результатов нашей работы оценить роль предоперационной терапии при раке ОЖП невозможно – перед резекцией только в одном случае проведена химиотерапия – шесть курсов по схеме капецитабин+оксалиплатин. Локальный рецидив диагностирован через 15 месяцев после выполненной ПДР, смерть наступила через 28 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая наш опыт хирургического и комбинированного лечения больных с ВПХК, следует отметить что резекция при ВПХК позволяет надеяться на длительную выживаемость у трети больных (пятилетняя ОВ = 32%) при приемлемом уровне осложнений и невысоком риске пострезекционной летальности. Достоверное влияние на риск развития клинически значимых осложнений после операции оказало наличия сахарного диабета (ОР 5,050; 95%ДИ 1,275-20,004, $p = 0,021$). Близкими к достоверности были такие факторы, как проведение маневра Прингла (ОР 0,097; $p = 0,097$), объем интраоперационной кровопотери (ОР 1,484; $p = 0,090$). Отметим более высокий риск осложнений $\geq$ III степени при резекции ВЖП у больных с ВПХК (ОР 9,185; $p = 0,001$) при однофакторном анализе, но при многофакторном признак свое значение утратил.

R2 резекция и отдалённые метастазы значимо ухудшили отдалённые результаты, хирургическое лечение в этом случае нецелесообразно. В виде исключения могут быть оправданы резекции при M1 за счет лимфогенных метастазов внутрибрюшной локализации – у отобранных пациентов есть длительная выживаемость (пятилетняя ОВ = 12%). Более того, фактор M1 за счет нерегионарных лимфогенных метастазов потерял свое прогностическое значение при многофакторном анализе.

При дальнейшем анализе (после исключения больных с M1 и R2 резекций) выявлен ряд независимых факторов, которые негативно повлияли на ОВ: множественное поражение (отмечена тенденция, $p = 0,050$, ОР = 1,51; 95%ДИ 1,00-2,28), размер узла в печени ≥ 8 см ($p = 0,073$, ОР = 1,45; 95% ДИ 0,97-2,17), наличие метастазов в ЛУ ($p = 0,002$, ОР = 1,96; 95% ДИ 1,27-3,04), наличие инвазии в окружающие структуры ($p = 0,023$, ОР = 1,63, 95% ДИ 1,07-2,47).

На БРВ независимое отрицательное влияние оказали следующие факторы: R1 резекция ($p = 0,013$, ОР = 1,88; 95%ДИ 1,14-3,10), поражение ЛУ ($p < 0,0001$, ОР = 2,37; (95% ДИ 1,63-3,44), необходимость резекции соседних органов и структур ($p = 0,017$; ОР = 1,71; 95%ДИ (1,10-2,64).

Отмечено, что наличие более чем одного фактора неблагоприятного прогноза негативно сказывается на ОВ (медиана ОВ = 24 месяца против 53, $p = 0,0013$) и БРВ (медиана БРВ = 14 месяцев против 18 месяцев, $p = 0,0003$). При дальнейшем накоплении факторов негативного прогноза отмечена тенденция в ухудшении отдалённых результатов.

При однофакторном анализе ряд иных факторов оказал свое влияние на отдалённые результаты. IIIВ стадия ухудшила как ОВ ($p < 0,0001$), так и БРВ ($p = 0,089$). Более молодой возраст (менее 65 лет), а также индекс коморбидности менее 3 и более ухудшили БРВ ($p = 0,045$

и $p = 0,042$, соответственно), но не повлияли на ОВ, а их значение не подтверждено при многофакторном анализе. При более высоком НЛИ (более 2,45) отмечена тенденция к снижению ОВ ($p = 0,078$), но фактор потерял свое значение при многофакторном анализе. Повышенный предоперационный уровень СА 19-9 (100 Ед/мл и более) ухудшил БРВ ($p = 0,091$), отмечена тенденция, но не повлиял на ОВ, а многофакторный анализ значение этого признака на прогноз не подтвердил. Эти факторы (ПВ стадия, более высокий НЛИ и повышенный уровень маркера, более молодой возраст), несомненно, также стоит учитывать у пациентов, у которых выбор тактики неочевиден.

Адьювантная терапия при ВПХК, согласно многофакторному анализу, значительно улучшила ОВ, при ее отсутствии риск смерти был выше более чем в два раза (ОР 2,12; 95%СІ 1,41-3,20, $p < 0,0001$). Кроме того, отмечена тенденция в ухудшении БРВ при отсутствии послеоперационной терапии (HR 1,42; 95%ДИ 0,99-2,04, $p = 0,055$). При этом схема терапии (гемцитабин-содержащие схемы или капецитабин) не оказала на ОВ своего влияния в общей группе пациентов с ВПХК ($p = 0,15$). Однако у больных с наличием ≥ 2 факторов негативного прогноза применение более активных схем с использованием гемцитабина увеличило ОВ по сравнению с применением пероральных фторпиримидинов (отмечена тенденция, медиана ОВ достигла 64 месяцев против 23 месяцев, $p = 0,071$). На БРВ схема адьювантной химиотерапии не отразилась.

Предоперационная терапия ($n = 38$) не ухудшила непосредственные результаты резекции печени, не снизила частоту радикальных резекций (89,5% против 80,3%, $p = 0,241$). Более того, не отмечено снижения радикализма в группе индукционной терапии у изначально неоперабельных больных (84,2% против 80,3%, $p = 1,0$). В группе же неоадьювантной терапии частота R0 резекций оказалась почти на 15% выше (94,7% против 80,3%, $p = 0,205$), но разница статистической значимости не достигла.

В общей группе пациентов с ВПХК предоперационная терапия не ухудшила отдалённые результаты: и ОВ (медиана 40 месяцев против 36, $p = 0,403$) и БРВ (медиана 17 месяцев против 14, $p = 0,126$) оказались несколько выше в группе с предоперационной терапией, но разница недостоверна. Напомним, что в этой группе значительно чаще выявлялись такие неблагоприятные факторы прогноза, как инвазия соседних структур (60,5% против 33,1%, $p = 0,003$) и ПВ стадия и выше (84,2% против 58,0%), $p = 0,003$.

При выявлении одного из факторов негативного прогноза (поражение ЛУ, нерадикальная резекция, инвазия/резекция окружающих структур, большой размер узла, наличие двух и более узлов в печени) была отмечена тенденция к улучшению ОВ в группе пациентов с предоперационной терапией (медиана 40 месяцев против 29, $p = 0,081$), чем в

группе больных, которые получили резекцию на первом этапе с последующим назначением капецитабина. При анализе же БРВ в группе с наличием вышеперечисленных неблагоприятных прогностических отмечено достоверное положительное влияние предоперационной терапии, медиана БРВ составила 17 месяцев против 12 в группе без предоперационной терапии, $p = 0,018$.

Что стоит отдельно отметить, в группе больных с неблагоприятными факторами предоперационная терапия ($n = 33$) отмечена тенденция в улучшении ОВ в сравнении с группой больных, которые получили стандартное лечение (резекция, а затем терапия капецитабином, $n = 26$), медиана ОВ была выше в первой группе в полтора раза (40 месяцев против 26, $p = 0,066$). Кроме того, отмечено достоверное улучшение БРВ в группе больных с предоперационной терапией – медиана БРВ достигла 17 месяцев против 13 в группе с резекцией на первом этапе и адъювантной терапией капецитабином, $p = 0,018$.

При рецидиве ВПХК после резекции печени не стоит исключать повторного вмешательства: при приемлемых непосредственных результатах и отсутствии послеоперационной летальности достигнута сопоставимая с группой первичных резекций частота выполненных R0 вмешательств (80,0% против 82,1%, $p = 1,0$). Отдалённые результаты также достоверно не отличались от аналогичных показателей в группе первичных резекций: пятилетняя ОВ достигла 17,8% в группе повторных вмешательств против 32,0%, $p = 0,634$.

Нельзя не отметить, что хирургическое лечение при ПО, несмотря на определенные успехи за последние 10 лет, сопровождается высоким уровнем осложнений третьей степени и выше (39,8%) и летальности (12,2%).

Предоперационная подготовка с использованием методов билиарной декомпрессии и редукции кровотока следует широко использовать с целью улучшения непосредственных результатов резекции. Лишь пациенты при невысоком (до 50 мкмоль/л) уровне билирубинемии и при отсутствии холангита были оперированы без предварительной декомпрессии. Только в этой группе, несмотря на отсутствие дренирования, не было летальных исходов. Антеградный чрескожный способ декомпрессии имеет ряд преимуществ на этапе дренирования, при этом не отмечено ухудшения ни непосредственных, ни отдалённых результатов резекционного этапа.

Макроскопически нерадикальная операция и наличие отдалённых метастазов при ПО значительно ухудшили отдалённые результаты. Высокий НЛИ ($\geq 2,15$) – независимый фактор прогноза, негативно сказавшийся на БРВ ($p = 0,007$) и ОВ ($p = 0,002$). Этот фактор прогноза можно использовать для подбора дополнительной терапии, в том числе – предоперационной. Такие классические факторы прогноза, как наличие лимфогенных метастазов, микроскопически нерадикальная операция, сосудистая инвазия оказали отрицательное влияние на отдалённые

результаты, однако разница не достигла статистической значимости. Низкая дифференцировка опухоли и более продвинутая стадия заболевания по Bismuth (III-IV) или по AJCC (III-IVA) также не ухудшили прогноз. Отметим, что почти треть пациентов с ПО оперированы с IV стадией по Bismuth.

В группе больных с ПО при резекции ВВ ($n = 26$) в группе обширных резекций печени ($n = 87$) отмечено статистически незначимое увеличение летальности, а также достоверное увеличение риска осложнений и венозного тромбоза. В общей группе пациентов с ПО ($n = 98$, с включением 11 больных с изолированной резекцией ВЖП) однофакторный регрессионный анализ выявил значимое увеличение риска осложнений III степени и более (ОР 3,636; $p=0,007$) при резекции ВВ, при многофакторном анализе признак свое значение не сохранил. На отдаленные результаты необходимость резекции ВВ или наличие инвазии ВВ и ее долевым ветвей не отразилось.

У больных с ПО и вмешательство на первом сегменте (ОР 0,51; 95% ДИ 0,27-0,98, $p = 0,042$), и более обширная лимфодиссекция с удалением как минимум шести ЛУ (ОР 0,36; 95% ДИ 0,17-0,76, $p = 0,007$) улучшили БРВ при многофакторном анализе, при этом не отмечено увеличение осложнений и летальности в этих группах – такие результаты указывают на обоснованность выполнения вмешательства на первом сегменте при ПО, а также целесообразность и безопасность выполнения более обширной лимфодиссекции с удалением не менее шести ЛУ. С другой стороны, изолированная резекция ВЖП при ПО не снизила долю радикальных резекций и не ухудшила отдалённые результаты. Подобные вмешательства выполнялись при опухоли, ограниченной только гепатикохоледохом или конфьюэнсом желчных протоков (I-II стадия по Bismuth). Учитывая более благоприятный профиль осложнений при выполнении подобных вмешательств, не стоит исключать вариант изолированной резекции ВЖП у больных с ПО при I-II стадии по Bismuth.

Несмотря на то, что срочное морфологическое исследование края резекции протока не отразилось на частоте выполнения радикальных вмешательств, а доля ложноотрицательных результатов срочного морфологического исследования составила около 20%, не следует пренебрегать этим исследованием в случаях, есть возможность выполнить ререзекцию. Отметим, что ререзекция протоков не увеличила риск несостоятельности БДА, в этой группе не было летальных исходов. При этом восьми пациентам удалось выполнить радикальное лечение, что подтверждено при плановом исследовании – в противном случае операция носила бы нерадикальный характер.

Послеоперационная терапия при ПО значительно улучшила и ОВ, и БРВ при однофакторном анализе, положительное влияние на БРВ сохранилось при многофакторном (ОР 0,49; 95%ДИ 0,30-0,91, $p = 0,024$).

Предоперационная терапия при ПО не ухудшила непосредственные результаты резекционного этапа, не отразилась на частоте выполненных радикальных операций. Какого-либо заключения о ее влиянии на отдалённые результаты сделать невозможно ввиду небольшого числа пациентов, характеристики которых отличались большой разнородностью.

Согласно нашему опыту хирургического и комбинированного лечения больных раком ОЖП, следует отметить высокую частоту осложнений (74,2%) и осложнений третьей степени и выше (41,6%). Выявлено увеличение риска осложнений $\geq$ III степени с увеличением возраста пациентов (ОР 1,052; 95% ДИ 1,001-1,106, $p = 0,049$). Панкреатическая фистула – наиболее частое осложнение (32,6%). 90- дневная послеоперационная летальность составила 5,6% ($n = 5$).

Метод предоперационной декомпрессии достоверно не повлиял ни на непосредственные, ни на отдалённые результаты при раке ОЖП

Резекция ВВ/ВБВ ($n = 10$) значимо не отразилась на частоте развития осложнений ($p = 0,443$), не увеличила число осложнений III степени и более ($p = 0,308$) и летальность ($p = 0,457$). Отметим, что в этой группе есть пятилетняя выживаемость - 29,6% (против 35,1% при отсутствии портоvenозной резекции, $p = 0,235$).

В группе пациентов с компрессионным ПДА ($n = 6$) достоверно чаще диагностировалась панкреатическая фистула и осложнения III степени и выше, но условия формирования подобного анастомоза («сочная, мягкая» железа) и отсутствие случаев панкреонекроза и летальности в этой группе оправдывают выполнение анастомоза подобным способом у больных с высоким риском развития осложнений со стороны ПДА.

Не выявлено значимого увеличения риска осложнений, панкреонекроза и летальности в случае расширения объема лимфодиссекции с удалением семи ЛУ и более, но, с другой стороны, больший объем лимфодиссекции с удалением не менее семи ЛУ не отразился достоверно на отдалённых результатах в общей группе (медиана 36 месяцев против 35,5, $p = 0,512$).

В общей группе больных, которым выполнена ПДР по поводу рака ОЖП, пятилетняя ОВ, составила 32,1%, медиана ОВ достигла 33 месяцев. Медиана БРВ составила 19 месяцев, трехлетняя БРВ – 39,6%. Выявлены следующие независимые негативные прогностические факторы при раке ОЖП: ретроперитонеальная и панкреатическая инвазия, микроскопически нерадикальная резекция, низкая или умеренная дифференцировка опухоли, а также перинеуральная инвазия – в последнем случае отмечена тенденция в ухудшении отдалённых

результатов. Повышенный уровень маркера (отмечена тенденция в ухудшении ОВ и БРВ) и поражение ЛУ (достоверно для БРВ, для ОВ отмечена тенденция в ухудшении, $p = 0,051$) отрицательно повлияли на отдалённые результаты, но только при однофакторном анализе.

Нами отмечено ухудшение прогноза при кумуляции негативных факторов у больных раком ОЖП. При отсутствии или наличии не более одного из них ($n = 21$) медиана ОВ составила 85 месяцев, наличие двух-трех факторов ($n = 25$) достоверно снизило этот показатель до 35 месяцев ($p = 0,002$). Выявление двух или трех факторов негативного прогноза также значимо ухудшило БРВ, трехлетняя БРВ в этой группе составила 40,0% против 84,7% в группе с не более чем одним фактором, $p = 0,0052$). Отмечено достоверное ухудшение прогноза при дальнейшей кумуляции негативных факторов прогноза.

Адьювантная терапия не улучшила ни ОВ ($p = 0,443$), не БРВ ($p = 0,506$) в общей группе больных раком ОЖП. И напротив, в группе пациентов с ≥ 2 факторами негативного прогноза добавление химиотерапии ($n = 32$) значимо увеличило пятилетнюю ОВ с 11,5% до 25,0%, $p = 0,0349$. Также отмечена тенденция к улучшению БРВ ($p = 0,063$) в группе комбинированного подхода у больных неблагоприятного прогноза. Режим адьювантной химиотерапии на отдалённых результатах не отразился.

ВЫВОДЫ

1. Морфологически диагноз до операции подтвержден у 79,5% больных при внутripечёночной 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 внутripечёночной 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 внутripечёночной 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 внутripечёночной, ни при внепечёночной холангиокарциноме не выявлено достоверного негативного влияния большего объема лимфодиссекции и сосудистых резекций на течение послеоперационного периода.

4. При внутripечёночной 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 внутripечёночной 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 холангиокарциноме (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 холангиокарциноме является капецитабин в монорежиме, при внутривнутрипечёночной холангиокарциноме следует рассмотреть возможность использования гемцитабина при наличии ≥ 2 факторов негативного прогноза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При резектабельной холангиокарциноме 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 внутripечёчной холангиокарциномой с наличием негативных факторов
4. При внутripечёчной холангиокарциноме при технической возможности целесообразно выполнение экономных резекций печени – такой подход не ухудшил отдаленные результаты. При резектабельном внутripечёчном рецидиве после операции по поводу внутripечёчной 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 внутripечёчной 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 внутripечёчной холангиокарциноме при наличии двух и более факторов неблагоприятного прогноза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БДА	— билиодигестивный анастомоз
БР	— билиарный рак
ВБВ	— верхняя брыжеечная вена
БРВ	— безрецидивная выживаемость
ВВ	— воротная вена
ВПХК	— внутripечёночная холангиокарцинома
ВЖП	— внепечёночные желчные протоки
ГДС	— гепатодуоденальная связка
ДИ	— доверительный интервал
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИГХ	— иммуногистохимическое исследование
ИЦЗ	— индоцианин зеленый
КТ	— компьютерная томография
ЛВИ	— лимфоваскулярная инвазия
ЛГГЭ	— левосторонняя гемигепатэктомия
ЛУ	— лимфатический узел
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МРХПГ	— магнитно-резонансная холангиопанкреатография
НЛИ	— нейтрофильно-лимфоцитарный индекс
ОВ	— общая выживаемость
ОЖП	— общий желчный проток
ОПА	— общая печёночная артерия
ОР	— отношение рисков
ПГГЭ	— правосторонняя гемигепатэктомия
ПДА	— панкреатодигестивный анастомоз
ПДР	— панкреатодуоденальная резекция
ПНИ	— периневральная инвазия
ПО	— перихилярная опухоль
ПРПН	— пострезекционная печёночная недостаточность
РПИ	— ретроперитонеальная инвазия
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФДТ	— фотодинамическая терапия

ХИПА — химиоинфузия в печёночную артерию

ХК — холангиокарцинома

ХС — холецистостома

ХТ — химиотерапия

ЧЧХС — чрескожная чреспечёночная холангиостомия

ЭБД — эндоскопическое билиарное дренирование

ЭВВ — эмболизация воротной вены

AJCC (American Joint Commission on Cancer) — американский объединенный комитет по злокачественным опухолям

ALPPS (Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy) — сопутствующее пересечение печени и лигирование воротной вены при этапной гепатэктомии

CCI (Comprehensive Complication Index) — комплексный индекс осложнений

EASL (European Association for the Study of the Liver) — европейская ассоциация по изучению печени

ESMO (European Society for Medical Oncology) — европейское общество медицинских онкологов

FRLV (future remnant liver volum) — будущий остаточный объем печени

ILCA (International Liver Cancer Association) — международная организация по изучению рака печени

FAP (fibroblast activation protein inhibitor) — ингибитор белка активации фибробластов

FISH (fluorescence in-situ hybridization) — флуоресцентная гибридизация in situ

LNR (lymph node ratio) — соотношение между пораженными и удаленными лимфатическими узлами

(P)RALPPS (percutaneous) radiofrequency-assisted associated liver partition with portal vein embolization in staged liver resection) — (чрескожное) сопутствующее пересечение печени с помощью радиочастотной абляции и лигирование воротной вены при этапной гепатэктомии

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Survival after surgical resection of distal cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of prognostic factors / Y. Zhou, S. Liu, L. Wu, T. Wan // *Asian J Surg.* – 2017. – Vol. 40. – № 2. – P. 129-138.
2. Prognostic factors of resectable perihilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of high-quality studies / L. Liang, C. Li, H. D. Jia [et al.] // *Therapeutic Advances in Gastrointestinal Endoscopy.* – 2021. – Vol. 14. – P. 1-15.
3. Major complications and mortality after resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis / A. M. van Keulen, S. Büttner, J. I. Erdmann [et al.] // *Surgery.* – 2023. – Vol. 173. – № 4. – P. 973-982.
4. Effect of vascular resection for perihilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis / Y. Liu, G. Li, Z. Lu [et al.] // *PeerJ.* – 2021. – Vol. 9. – 24 p.
5. Development and validation a nomogram for predicting overall survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma / C. Yuan, Z. Hu, K. Wang, S. Zou // *Frontiers in Surgery.* – 2021. – Vol. 8. – P. 1-9.
6. Nagino, M. Perihilar cholangiocarcinoma: a surgeon's perspective / M. Nagino // *iLIVER.* – 2022. – Vol. 1. – № 1. – P. 12-24.
7. Incidence, mortality and survival of gallbladder, extrahepatic bile duct, and pancreatic cancer using Korea central cancer registry database: 1999-2019 / M. J. Kang, E. H. Yun, K. W. Jung, S. J. Park // *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2022. – Vol. 26. – № 3. – P. 220-228.
8. Does Adjuvant Therapy Benefit Low-Risk Resectable Cholangiocarcinoma? An Evaluation of the NCCN Guidelines / M. M. Munir, S. M. Ruff, Y. Endo [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery.* – 2023. – Vol. 27. – № 3. – P. 511-520.
9. Great debates: neoadjuvant therapy should be routinely given for high-risk cholangiocarcinoma / H. S. Tran Cao, C. Ferrone, S. K. Maithel, F. G. Rocha // *Annals of surgical oncology.* – 2023. – Vol. 30. – № 13. – P. 7960-7965.
10. Charbel, H. Cholangiocarcinoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, and diagnosis / H. Charbel, F. H. Al-Kawas // *Curr Gastroenterol Rep.* – 2011. – Vol. 13. – № 2. – P. 182-7.
11. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management / J. M. Banales, J. J. G. Marin, A. Lamarca [et al.] // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 17. – № 9. – P. 557-588.
12. Brown, K. M. Intrahepatic cholangiocarcinoma / K. M. Brown, A. D. Parmar, D. A. Geller // *Surg Oncol Clin N Am.* – 2014. – Vol. 23. – № 2. – P. 231-46.

13. General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer, Nationwide Follow-Up Survey and Clinical Practice Guidelines: The Outstanding Achievements of the Liver Cancer Study Group of Japan / M. Kudo, M. Kitano, T. Sakurai, N. Nishida // *Dig Dis.* – 2015. – Vol. 33. – № 6. – P. 765-70.
14. Nakanuma, Y. Pathologic classification of cholangiocarcinoma: New concepts / Y. Nakanuma, Y. Kakuda // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 29. – № 2. – P. 277-93.
15. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system / I. D. Nagtegaal, R. D. Odze, D. Klimstra [et al.] // *Histopathology.* – 2020. – Vol. 76. – № 2. – P. 182-188.
16. Efficacy of surgical management for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: A multi-institutional study by the Okayama Study Group of HBP surgery / T. Kojima, Y. Umeda, T. Fuji [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15. – № 9. – P. 1-15.
17. Integrative Analysis of Intrahepatic Cholangiocarcinoma Subtypes for Improved Patient Stratification: Clinical, Pathological, and Radiological Considerations / T. S. Gerber, L. Muller, F. Bartsch [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2022. – Vol. 14. – № 13. – P. 1-15.
18. Effect of surgical margin width after R0 resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: A nationwide survey of the Liver Cancer Study Group of Japan / Y. Watanabe, Y. Matsuyama, N. Izumi [et al.] // *Surgery.* – 2020. – Vol. 167. – № 5. – P. 793-802.
19. Aishima, S. Pathogenesis and classification of intrahepatic cholangiocarcinoma: different characters of perihilar large duct type versus peripheral small duct type / S. Aishima, Y. Oda // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2015. – Vol. 22. – № 2. – P. 94-100.
20. An immunostaining panel of C-reactive protein, N-cadherin, and S100 calcium binding protein P is useful for intrahepatic cholangiocarcinoma subtyping / M. Akita, R. Sawada, M. Komatsu [et al.] // *Hum Pathol.* – 2021. – Vol. 109. – P. 45-52.
21. Distinct clinical and prognostic implication of IDH1/2 mutation and other most frequent mutations in large duct and small duct subtypes of intrahepatic cholangiocarcinoma / B. Ma, H. Meng, Y. Tian [et al.] // *BMC Cancer.* – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 1-12.
22. Clinicopathological characteristics of intrahepatic cholangiocarcinoma according to gross morphologic type: cholangiolocellular differentiation traits and inflammation- and proliferation-phenotypes / Vol. Chung, H. Rhee, J. H. Nahm [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2020. – Vol. 22. – № 6. – P. 864-873.
23. cHCC-CCA: Consensus terminology for primary liver carcinomas with both hepatocytic and cholangiocytic differentiation / E. Brunt, S. Aishima, P. A. Clavien [et al.] // *Hepatology.* – 2018. – Vol. 68. – № 1. – P. 113-126.

24. Bismuth, H. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver / H. Bismuth, M. B. Corlette // *Surg Gynecol Obstet.* – 1975. – Vol. 140. – № 2. – P. 170-8.
25. Bismuth, H. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma / H. Bismuth, R. Nakache, T. Diamond // *Ann Surg.* – 1992. – Vol. 215. – № 1. – P. 31-8.
26. Тип конfluence желчных протоков: неочевидный предрасполагающий фактор развития гиллюсной холангиокарциномы? / М. А. Шориков, О. Н. Сергеева, Д. Ю. Францев [и др.] // *Сибирский онкологический журнал.* – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 5-16.
27. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma / W. R. Jarnagin, Y. Fong, R. P. DeMatteo [et al.] // *Ann Surg.* – 2001. – Vol. 234. – № 4. – P. 507-17.
28. The Blumgart preoperative staging system for hilar cholangiocarcinoma: analysis of resectability and outcomes in 380 patients / K. Matsuo, F. G. Rocha, K. Ito [et al.] // *J Am Coll Surg.* – 2012. – Vol. 215. – № 3. – P. 343-55.
29. A preoperative prognostic model to predict surgical success in patients with perihilar cholangiocarcinoma / M. P. Gaspersz, S. Buettner, E. Roos [et al.] // *J Surg Oncol.* – 2018. – Vol. 118. – № 3. – P. 469-476.
30. Preoperative Risk Score to Predict Occult Metastatic or Locally Advanced Disease in Patients with Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma on Imaging / J. K. Wiggers, B. Groot Koerkamp, D. van Klaveren [et al.] // *J Am Coll Surg.* – 2018. – Vol. 227. – № 2. – P. 238-246.
31. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma / M. L. Deoliveira, R. D. Schulick, Y. Nimura [et al.] // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 53. – № 4. – P. 1363-71.
32. Edge, S. B. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM / S. B. Edge, C. C. Compton // *Ann Surg Oncol.* – 2010. – Vol. 17. – № 6. – P. 1471-4.
33. Risk factors and classifications of hilar cholangiocarcinoma / M. A. Suarez-Munoz, J. L. Fernandez-Aguilar, B. Sanchez-Perez [et al.] // *World J Gastrointest Oncol.* – 2013. – Vol. 5. – № 7. – P. 132-8.
34. Nagino, M. Perihilar cholangiocarcinoma: A much needed but imperfect new staging system / M. Nagino // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2011. – Vol. 8. – № 5. – P. 252-3.
35. Neoadjuvant chemotherapy followed by curative-intent surgery for perihilar cholangiocarcinoma based on its anatomical resectability classification and lymph node status / N. Kuriyama, M. Usui, K. Gyoten [et al.] // *BMC Cancer.* – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 1-15.
36. Intrahepatic cholangiocarcinoma: clinicopathological differences between peripheral type and hilar type / Y. Murakami, K. Uemura, T. Sudo [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2012. – Vol. 16. – № 3. – P. 540-8.

37. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging / M. B. Amin, F. L. Greene, S. B. Edge [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2017. – Vol. 67. – № 2. – P. 93-99.
38. Comparative performances of the 7th and the 8th editions of the American Joint Committee on Cancer staging systems for intrahepatic cholangiocarcinoma / G. Spolverato, F. Bagante, M. Weiss [et al.] // *J Surg Oncol.* – 2017. – Vol. 115. – № 6. – P. 696-703.
39. Lee, A. J. Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates / A. J. Lee, Y. S. Chun // *Chin Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 7. – № 5. – P. 1-5.
40. Prognostic predictability of the new American Joint Committee on Cancer 8th staging system for distal bile duct cancer: limited usefulness compared with the 7th staging system / J. S. Kang, S. Lee, D. Son [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2018. – Vol. 25. – № 2. – P. 124-130.
41. Prognostic Relevance of the Eighth Edition of TNM Classification for Resected Perihilar Cholangiocarcinoma / H. M. Hau, F. Meyer, N. Jahn [et al.] // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9. – № 10. – P. 1-26.
42. Measurement of the invasion depth of extrahepatic bile duct carcinoma: An alternative method overcoming the current T classification problems of the AJCC staging system / S. M. Hong, H. Cho, C. A. Moskaluk, E. Yu // *Am J Surg Pathol.* – 2007. – Vol. 31. – № 2. – P. 199-206.
43. Depth of tumor invasion better predicts prognosis than the current American Joint Committee on Cancer T classification for distal bile duct carcinoma / S. M. Hong, T. M. Pawlik, H. Cho [et al.] // *Surgery.* – 2009. – Vol. 146. – № 2. – P. 250-7.
44. Subserosal Layer and/or Pancreatic Invasion Based on Anatomical Features as a Novel Prognostic Indicator in Patients with Distal Cholangiocarcinoma / H. Yoshii, H. Izumi, R. Fujino [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2023. – Vol. 13. – № 22. – P. 1-13.
45. Invasion Depth Measured in Millimeters is a Predictor of Survival in Patients with Distal Bile Duct Cancer: Decision Tree Approach / K. W. Min, D. H. Kim, B. K. Son [et al.] // *World J Surg.* – 2017. – Vol. 41. – № 1. – P. 232-240.
46. Biliary tract cancer / J. W. Valle, R. K. Kelley, B. Nervi [et al.] // *Lancet.* – 2021. – Vol. 397. – № 10272. – P. 428-444.
47. Lamarca, A. How I treat biliary tract cancer / A. Lamarca, J. Edeline, L. Goyal // *ESMO Open.* – 2022. – Vol. 7. – № 1. – P. 1-6.
48. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA) / J. M. Banales, V. Cardinale, G. Carpino [et al.] // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 13. – № 5. – P. 261-80.

49. Forty-Year Trends in Cholangiocarcinoma Incidence in the U.S.: Intrahepatic Disease on the Rise / S. K. Saha, A. X. Zhu, C. S. Fuchs, G. A. Brooks // *Oncologist*. – 2016. – Vol. 21. – № 5. – P. 594-9.
50. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution / M. L. DeOliveira, S. C. Cunningham, J. L. Cameron [et al.] // *Ann Surg*. – 2007. – Vol. 245. – № 5. – P. 755-62.
51. Massarweh, N. N. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma / N. N. Massarweh, H. B. El-Serag // *Cancer Control*. – 2017. – Vol. 24. – № 3. – P. 1-11.
52. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis / O. Clements, J. Eliahoo, J. U. Kim [et al.] // *J Hepatol*. – 2020. – Vol. 72. – № 1. – P. 95-103.
53. Под ред. А.Д. Каприна, В. В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году // МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2022. – С. 239.
54. Под ред. А.Д. Каприна, В. В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) // МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2021. – С. 252.
55. Proposal of a new staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma: Analysis of surgical patients from a nationwide survey of the Liver Cancer Study Group of Japan / Y. Sakamoto, N. Kokudo, Y. Matsuyama [et al.] // *Cancer*. – 2016. – Vol. 122. – № 1. – P. 61-70.
56. Is it possible to define early distal cholangiocarcinoma? / F. Miura, K. Sano, H. Amano [et al.] // *Langenbecks Arch Surg*. – 2016. – Vol. 401. – № 1. – P. 25-32.
57. ACR Appropriateness Criteria radiologic management of benign and malignant biliary obstruction / C. E. Jr. Ray, J. M. Lorenz, C. T. Burke [et al.] // *J Am Coll Radiol*. – 2013. – Vol. 10. – № 8. – P. 567-74.
58. Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis / A. T. Ruys, B. E. van Beem, M. R. Engelbrecht [et al.] // *Br J Radiol*. – 2012. – Vol. 85. – № 1017. – P. 1255-62.
59. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management / K. C. Soares, I. Kamel, D. P. Cosgrove [et al.] // *Hepatobiliary Surg Nutr*. – 2014. – Vol. 3. – № 1. – P. 18-34.
60. Radiological diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma / C. Valls, S. Ruiz, L. Martinez, D. Leiva // *World J Gastrointest Oncol*. – 2013. – Vol. 5. – № 7. – P. 115-26.

61. Role of Intraoperative Assessment of Proximal Bile Duct Margin Status and Additional Resection of Perihilar Cholangiocarcinoma: Can Local Clearance Trump Tumor Biology? A Retrospective Cohort Study / F. Kawano, H. Ito, A. Oba [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2023. – Vol. 30. – № 6. – P. 3348-3359.
62. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement / J. C. Mansour, T. A. Aloia, C. H. Crane [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2015. – Vol. 17. – № 8. – P. 691-9.
63. Clinical Staging of Mass-Forming Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Computed Tomography Versus Magnetic Resonance Imaging / Y. Y. Kim, S. K. Yeom, H. Shin [et al.] // *Hepatol Commun.* – 2021. – Vol. 5. – № 12. – P. 2009-2018.
64. Detection of Tumor Multifocality in Resectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Defining the Optimal Pre-operative Imaging Modality / T. L. Sutton, K. G. Billingsley, B. S. Walker [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2021. – Vol. 25. – № 9. – P. 2250-2257.
65. Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2019: The 3rd English edition / M. Nagino, S. Hirano, H. Yoshitomi [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2021. – Vol. 28. – № 1. – P. 26-54.
66. Чжао, А. В. Взгляд на проблему опухоли Клатскина / А. В. Чжао, Т. В. Шевченко, Ю. О. Жариков // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2015. – С. 62-67.
67. Modification and comparison of CT criteria in the preoperative assessment of hepatic arterial invasion by hilar cholangiocarcinoma / Q. Zhou, G. Dong, Q. Zhu [et al.] // *Abdom Radiol (NY).* – 2021. – Vol. 46. – № 5. – P. 1922-1930.
68. The LIver SEntinel LYmph-node (LISELY) study: A prospective intraoperative real time evaluation of liver lymphatic drainage and sentinel lymph-node using near-infrared (NIR) imaging with Indocyanine Green (ICG) / A. Ruzzenente, S. Conci, G. Isa [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2022. – Vol. 48. – № 12. – P. 2455-2459.
69. Metastatic lymph nodes in hilar cholangiocarcinoma: does size matter? / A. T. Ruys, F. J. Kate, O. R. Busch [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2011. – Vol. 13. – № 12. – P. 881-6.
70. Diagnostic and Prognostic Role of 18-FDG PET/CT in the Management of Resectable Biliary Tract Cancer / K. W. Ma, T. T. Cheung, W. H. She [et al.] // *World J Surg.* – 2018. – Vol. 42. – № 3. – P. 823-834.
71. Prognostic Value of FDG-PET/CT Total Lesion Glycolysis for Patients with Resectable Distal Bile Duct Adenocarcinoma / E. J. Lee, S. H. Chang, T. Y. Lee [et al.] // *Anticancer Res.* – 2015. – Vol. 35. – № 12. – P. 6985-91.
72. Comparison of magnetic resonance imaging and 18-fludeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnostic accuracy of staging in patients with

cholangiocarcinoma: A meta-analysis / X. Huang, J. Yang, J. Li, Y. Xiong // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99. – № 35. – P. 1-10.

73. Prognostic Impact of Preoperative Lymph Node Enlargement in Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multi-Institutional Study by the Kyushu Study Group of Liver Surgery / T. Adachi, S. Eguchi, T. Beppu [et al.] // *Ann Surg Oncol*. – 2015. – Vol. 22. – № 7. – P. 2269-78.

74. The influence of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography on the N- and M-staging and subsequent clinical management of intrahepatic cholangiocarcinoma / Y. Lin, H. Chong, G. Song [et al.] // *Hepatobiliary Surg Nutr*. – 2022. – Vol. 11. – № 5. – P. 684-695.

75. Clinical role of 18F-FDG PET-CT in suspected and potentially operable cholangiocarcinoma: a prospective study compared with conventional imaging / J. Y. Kim, M. H. Kim, T. Y. Lee [et al.] // *Am J Gastroenterol*. – 2008. – Vol. 103. – № 5. – P. 1145-51.

76. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis / A. Lamarca, J. Barriuso, A. Chander [et al.] // *J Hepatol*. – 2019. – Vol. 71. – № 1. – P. 115-129.

77. Role of dual-time point (18)F-FDG PET/CT imaging in the primary diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma / L. Pang, X. Bo, J. Wang [et al.] // *Abdom Radiol (NY)*. – 2021. – Vol. 46. – № 9. – P. 4138-4147.

78. Comparison of (18)F-FDG PET/MR and PET/CT for pretreatment TNM staging of hilar cholangiocarcinoma / L. Pang, W. Mao, Y. Zhang [et al.] // *Abdom Radiol (NY)*. – 2023. – Vol. 48. – № 8. – P. 2537-2546.

79. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up / A. Vogel, J. Bridgewater, J. Edeline [et al.] // *Ann Oncol*. – 2023. – Vol. 34. – № 2. – P. 127-140.

80. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma // *J Hepatol*. – 2023. – Vol. 79. – № 1. – P. 181-208.

81. Тулин, П. Е. ПЭТ/КТ с 68Ga-FAPI в диагностике рака неизвестной первичной локализации. Клиническое наблюдение / П. Е. Тулин, А. Н. Поляков, А.И. Пронин // *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. – 2023. – Т. 6. – № 4. – С. 99-104.

82. Preoperative magnetic resonance imaging-based prognostic model for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma / H. Rhee, S. H. Choi, J. H. Park [et al.] // *Liver Int*. – 2022. – Vol. 42. – № 4. – P. 930-941.

83. The prognostic value of portal vein and hepatic artery involvement in patients with perihilar cholangiocarcinoma / J. L. A. van Vugt, M. P. Gaspersz, R. J. S. Coelen [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2018. – Vol. 20. – № 1. – P. 83-92.
84. The combination of preoperative D-dimer and CA19-9 predicts lymph node metastasis and survival in intrahepatic cholangiocarcinoma patients after curative resection / Q. Chen, Y. Zheng, H. Zhao [et al.] // *Ann Transl Med.* – 2020. – Vol. 8. – № 5. – P. 192.
85. Different Clinical Characteristics Between Distal Cholangiocarcinoma and Pancreatic Head Carcinoma With Biliary Obstruction / Y. Yokoyama, T. Ebata, T. Igami [et al.] // *Pancreas*. – 2017. – Vol. 46. – № 10. – P. 1322-1326.
86. Role of staging laparoscopy in the stratification of patients with perihilar cholangiocarcinoma / N. Bird, M. Elmasry, R. Jones [et al.] // *Br J Surg*. – 2017. – Vol. 104. – № 4. – P. 418-425.
87. Diagnostic accuracy of staging laparoscopy for detecting metastasized or locally advanced perihilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis / R. J. Coelen, A. T. Ruys, M. G. Besselink [et al.] // *Surg Endosc.* – 2016. – Vol. 30. – № 10. – P. 4163-73.
88. Surgical resection after downsizing chemotherapy for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer: a retrospective single-center study / A. Kato, H. Shimizu, M. Ohtsuka [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2013. – Vol. 20. – № 1. – P. 318-24.
89. Pathological confirmation of para-aortic lymph node status as a potential criterion for the selection of intrahepatic cholangiocarcinoma patients for radical resection with regional lymph node dissection / T. Nakayama, T. Tsuchikawa, T. Shichinohe [et al.] // *World J Surg.* – 2014. – Vol. 38. – № 7. – P. 1763-8.
90. Cholangiocarcinoma Working Group. Italian Clinical Practice Guidelines on Cholangiocarcinoma - Part II: Treatment // *Dig Liver Dis.* – 2020. – Vol. 52. – № 12. – P. 1430-1442.
91. Complete laparoscopic radical resection of hilar cholangiocarcinoma: technical aspects and long-term results from a single center / J. Li, Y. Xiong, G. Yang [et al.] // *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* – 2021. – Vol. 16. – № 1. – P. 62-75.
92. Staging laparoscopy for hilar cholangiocarcinoma: is it still worthwhile? / A. T. Ruys, O. R. Busch, D. J. Gouma, T. M. van Gulik // *Ann Surg Oncol.* – 2011. – Vol. 18. – № 9. – P. 2647-53.
93. Prognostic Impact of Paraaortic Lymph Node Metastasis in Extrahepatic Cholangiocarcinoma / N. Nitta, K. Ohgi, T. Sugiura [et al.] // *World J Surg.* – 2021. – Vol. 45. – № 2. – P. 581-589.

94. Staging laparoscopy among three subtypes of extra-hepatic biliary malignancy: a 15-year experience from 10 institutions / J. T. Davidson, L. X. Jin, B. Krasnick [et al.] // *J Surg Oncol.* – 2019. – Vol. 119. – № 3. – P. 288-294.
95. Liver resection and transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma / V. Mazzaferro, A. Gorgen, S. Roayaie [et al.] // *J Hepatol.* – 2020. – Vol. 72. – № 2. – P. 364-377.
96. ALPPS for Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Did Aggressive Surgery Lead to the Oncological Benefit? An International Multi-center Study / J. Li, M. Moustafa, M. Linecker [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2020. – Vol. 27. – № 5. – P. 1372-1384.
97. Portal and hepatic vein embolization prior to major hepatectomy / M. Masthoff, S. Katou, M. Kohler [et al.] // *Z Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 59. – № 1. – P. 35-42.
98. Heil, J. Simultaneous portal and hepatic vein embolization before major liver resection / J. Heil, E. Schadde // *Langenbecks Arch Surg.* – 2021. – Vol. 406. – № 5. – P. 1295-1305.
99. Preoperative Portal Vein Embolization Alone with Biliary Drainage Compared to a Combination of Simultaneous Portal Vein, Right Hepatic Vein Embolization and Biliary Drainage in Klatskin Tumor / A. Hocquelet, C. Sotiriadis, R. Duran [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2018. – Vol. 41. – № 12. – P. 1885-1891.
100. Двухэтапная резекция печени при внутрипечёночном холангиоцеллюлярном раке / В. А. Чжао, Н. Б. Гурмиков, А. В. Вишневский [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2020. – Т. 25. – № 1. – С. 106-112.
101. Efficacy of Technical Modifications to the Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) Procedure: A Systematic Review and Meta-Analysis / E. Khajeh, A. Ramouz, A. Dooghaie Moghadam [et al.] // *Ann Surg Open.* – 2022. – Vol. 3. – № 4. – P. 1-11.
102. High mortality after ALPPS for perihilar cholangiocarcinoma: case-control analysis including the first series from the international ALPPS registry / P. B. Olthof, R. J. S. Coelen, J. K. Wiggers [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2017. – Vol. 19. – № 5. – P. 381-387.
103. Percutaneous radiofrequency-assisted liver partition versus portal vein embolization before hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma / O. Melekhina, M. Efanov, R. Alikhanov [et al.] // *BJS Open.* – 2020. – Vol. 4. – P. 101-108.
104. Гранов, Д.А. Выбор объема резекции печени у пациентов с опухолью Клацкина / Д. А. Гранов, В. Н. Пылысалов, И. В. Тимергалин // *Вестник хирургии.* – 2018. – Т. 177. – № 5. – С. 42-46.
105. Функциональная оценка печени у пациентов с заболеваниями желчных протоков с помощью гадооксетовой кислоты по сравнению с «золотым стандартом» –

гепатобилисцинтиграфией / М. А. Шориков, О. Н. Сергеева, А. В. Кашкадаева [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2019. – Т. 100. – № 4. – С. 200-208.

106. Does preoperative portal vein embolization have any impact on the outcome of right-side hepatectomy for Klatskin tumor? / M. J. Kang, J. Y. Jang, W. Kwon [et al.] // J Gastrointest Surg. – 2013. – Vol. 17. – № 9. – P. 1592-9.

107. Postoperative Liver Failure Risk Score: Identifying Patients with Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma Who Can Benefit from Portal Vein Embolization / P. B. Olthof, J. K. Wiggers, B. Groot Koerkamp [et al.] // J Am Coll Surg. – 2017. – Vol. 225. – № 3. – P. 387-394.

108. The Predictive Value of Indocyanine Green Clearance in Future Liver Remnant for Posthepatectomy Liver Failure Following Hepatectomy with Extrahepatic Bile Duct Resection / Y. Yokoyama, T. Ebata, T. Igami [et al.] // World J Surg. – 2016. – Vol. 40. – № 6. – P. 1440-7.

109. Olthof, P. B. East or West, Who Grades Liver Failure After Liver Resection for Perihilar Cholangiocarcinoma Best? / P. B. Olthof, R. J. Coelen, T. M. van Gulik [et al.] // World J Surg. – 2017. – Vol. 41. – № 1. – P. 337-338.

110. Postoperative Mortality after Liver Resection for Perihilar Cholangiocarcinoma: Development of a Risk Score and Importance of Biliary Drainage of the Future Liver Remnant / J. K. Wiggers, B. Groot Koerkamp, K. P. Cieslak [et al.] // J Am Coll Surg. – 2016. – Vol. 223. – № 2. – P. 321-331.

111. Liver resection for perihilar cholangiocarcinoma: Impact of biliary drainage failure on postoperative outcome. Results of an Italian multicenter study / F. Giuliani, F. Ardito, L. Aldrighetti [et al.] // Surgery. – 2021. – Vol. 170. – № 2. – P. 383-389.

112. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma / O. Farges, J. M. Regimbeau, D. Fuks [et al.] // Br J Surg. – 2013. – Vol. 100. – № 2. – P. 274-83.

113. The effect and safety of preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma: an updated meta-analysis / F. Teng, Y. Y. Tang, J. L. Dai [et al.] // World J Surg Oncol. – 2020. – Vol. 18. – № 1. – P. 1-12

114. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: retrospective analysis / B. Li, Z. Li, Z. Qiu [et al.] // BJS Open. – 2023. – Vol. 7. – № 3. – P. 1-12.

115. Endoscopic versus percutaneous biliary drainage in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: a multicentre, randomised controlled trial / R. J. S. Coelen, E. Roos, J. K. Wiggers [et al.] // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2018. – Vol. 3. – № 10. – P. 681-690.

116. Outcome of primary ERCP versus primary PTC for biliary drainage in malignant hilar biliary strictures: a systematic review and meta-analysis / E. Van Eecke, H. Degroote, A. Vanlander, P. Hindryckx // Surg Endosc. – 2022. – Vol. 36. – № 10. – P. 7160-7170.

117. Best option for preoperative biliary drainage in Klatskin tumor: A systematic review and meta-analysis / Z. Tang, Y. Yang, W. Meng, X. Li // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96. – № 43. – P. 1-9.
118. Францев, Д. Ю. Лечение гиллюсной холангиокарциномы. Современное состояние вопроса / Д. Ю. Францев, О. Н. Сергеева, Б. И. Долгушин // *Сибирский онкологический журнал*. – 2019. – Т. 18. – № 1. – С. 103–115.
119. Comparison of efficacy and complications of endoscopic and percutaneous biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a systematic review and meta-analysis / F. Duan, L. Cui, Y. Bai [et al.] // *Cancer Imaging*. – 2017. – Vol. 17. – № 1. – P. 27.
120. Verification of the oncologic inferiority of percutaneous biliary drainage to endoscopic drainage: A propensity score matching analysis of resectable perihilar cholangiocarcinoma / K. Komaya, T. Ebata, Y. Yokoyama [et al.] // *Surgery*. – 2017. – Vol. 161. – № 2. – P. 394-404.
121. Percutaneous Preoperative Biliary Drainage for Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma: No Association with Survival and No Increase in Seeding Metastases / J. K. Wiggers, B. Groot Koerkamp, R. J. Coelen [et al.] // *Ann Surg Oncol*. – 2015. – Vol. 22. – P. 1156-63.
122. Российский консенсус по актуальным вопросам диагностики и лечения синдрома механической желтухи / И. Е. Хатьков, Р. Г. Аванесян, Г. Г. Ахаладзе [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2020. – № 6. – С. 5-17.
123. Эндоскопическое лечение пациентов с механической желтухой при опухоли Клацкина / А. В. Качмазова, Ю. С. Тетерин, Л. Р. Тигиев [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2023. – № 4. – С. 55-60.
124. Gorji, L. Surgical Treatment of Distal Cholangiocarcinoma / L. Gorji, E. W. Beal // *Curr Oncol*. – 2022. – Vol. 29. – № 9. – P. 6674-6687.
125. The Impact of Intraoperative Frozen Section on Resection Margin Status and Survival of Patients Underwent Pancreatoduodenectomy for Distal Cholangiocarcinoma / Z. Chen, B. Yu, J. Bai [et al.] // *Front Oncol*. – 2021. – Vol. 11. – P. 1-9.
126. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage for distal malignant obstruction: a systematic review and meta-analysis of randomized trials / C. S. Miller, A. N. Barkun, M. Martel, Y. I. Chen // *Endosc Int Open*. – 2019. – Vol. 7. – № 11. – P. 1563-1573.
127. The usefulness of preoperative bile cultures for hepatectomy with biliary reconstruction / K. Makino, T. Ishii, T. Yoh [et al.] // *Heliyon*. – 2022. – Vol. 8. – № 12. – P. 1-8.
128. Clinical Benefit of Preoperative Exercise and Nutritional Therapy for Patients Undergoing Hepato-Pancreato-Biliary Surgeries for Malignancy/ H. Nakajima, Y. Yokoyama, T. Inoue [et al.] // *Ann Surg Oncol*. – 2019. – Vol. 26. – № 1. – P. 264-272.

129. Жариков, Ю. О. Биомолекулярные факторы прогноза при опухоли Клацкина / Ю. О. Жариков, Ю. О. Коваленко, А. В. Чжао // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 5. – С. 82-85.
130. Efficacy of percutaneous image-guided biopsy for diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma / M. G. Lubner, W. G. Larison, R. Watson [et al.] // *Abdom Radiol (NY)*. – 2022. – Vol. 47. – № 8. – P. 2647-2657.
131. Trans-peritoneal fine needle aspiration biopsy of hilar cholangiocarcinoma is associated with disease dissemination / J. K. Heimbach, W. Sanchez, C. B. Rosen, G. J. Gores // *HPB (Oxford)*. – 2011. – Vol. 13. – № 5. – P. 356-60.
132. Endoscopic transpapillary brush cytology and forceps biopsy in patients with hilar cholangiocarcinoma / A. Weber, C. von Weyhern, F. Fend [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2008. – Vol. 14. – № 7. – P. 1097-101.
133. Polysomy and p16 deletion by fluorescence in situ hybridization in the diagnosis of indeterminate biliary strictures / T. A. Gonda, M. P. Glick, A. Sethi [et al.] // *Gastrointest Endosc*. – 2012. – Vol. 75. – № 1. – P. 74-9.
134. Razumilava, N. Awareness of tract seeding with endoscopic ultrasound tissue acquisition in perihilar cholangiocarcinoma / N. Razumilava, F. C. Gleeson, G. J. Gores // *Am J Gastroenterol*. – 2015. – Vol. 110. – № 1. – P. 1-2.
135. Pitman, M. B. Guidelines for pancreaticobiliary cytology from the Papanicolaou Society of Cytopathology: A review / M. B. Pitman, L. J. Layfield // *Cancer Cytopathol*. – 2014. – Vol. 122. – № 6. – P. 399-411.
136. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement / S. M. Weber, D. Ribero, E. M. O'Reilly [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2015. – Vol. 17. – № 8. – P. 669-80.
137. Klatskin-Mimicking Lesions / M. Marusic, M. Paic, M. Knobloch, M. Vodanovic // *Diagnostics (Basel)*. – 2021. – Vol. 11. – № 11. – P. 1944.
138. Neoadjuvant therapy and liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma: is pretreatment pathological confirmation of diagnosis necessary? / C. B. Rosen, S. Darwish Murad, J. K. Heimbach [et al.] // *J Am Coll Surg*. – 2012. – Vol. 215. – № 1. – P. 31-8.
139. New Challenges in the Management of Cholangiocarcinoma: The Role of Liver Transplantation, Locoregional Therapies, and Systemic Therapy / E. Mauro, J. Ferrer-Fabrega, T. Sauri [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2023. – Vol. 15. – № 4. – P. 1244.
140. A comparison of surgical resection and liver transplantation in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma in the era of modern chemotherapy: An analysis of the National

Cancer Database / J. J. Hue, F. G. Rocha, J. B. Ammori [et al.] // J Surg Oncol. – 2021. – Vol. 123. – № 4. – P. 949-956.

141. Sapisochin, G. Liver Transplantation for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Ready for Prime Time? / G. Sapisochin, T. Ivanics, J. Heimbach // Hepatology. – 2022. – Vol. 75. – № 2. – P. 455-472.

142. Downstaging Locally Advanced Cholangiocarcinoma Pre-Liver Transplantation: A Prospective Pilot Study / M. Wong, J. Kim, B. George [et al.] // J Surg Res. – 2019. – Vol. 242. – P. 23-30.

143. Number and Station of Lymph Node Metastasis After Curative-intent Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma Impact Prognosis / X. F. Zhang, F. Xue, D. H. Dong [et al.] // Ann Surg. – 2021. – Vol. 274. – № 6. – P. 1187-1195.

144. A surgical strategy for intrahepatic cholangiocarcinoma - the hilar first concept / N. Nevermann, J. Bode, M. Vischer [et al.] // Langenbecks Arch Surg. – 2023. – Vol. 408. – № 1. – P. 1-10.

145. Kamarajah, S. K. Evaluation of the AJCC 8th Edition Staging System for Pathologically Versus Clinically Staged Intrahepatic Cholangiocarcinoma (iCCA): a Time to Revisit a Dogma? A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Analysis / S. K. Kamarajah // J Gastrointest Cancer. – 2019. – Vol. 50. – № 3. – P. 392-399.

146. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection / I. Endo, M. Gonen, A. C. Yopp [et al.] // Ann Surg. – 2008. – Vol. 248. – № 1. – P. 84-96.

147. The role of down staging treatment in the management of locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: Review of literature and pooled analysis / S. Kamarajah, F. Giovino, K. J. Roberts [et al.] // Ann Hepatobiliary Pancreat Surg. – 2020. – Vol. 24. – № 1. – P. 6-16.

148. Temporal trends in liver-directed therapy of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based analysis / N. Amini, A. Ejaz, G. Spolverato [et al.] // J Surg Oncol. – 2014. – Vol. 110. – № 2. – P. 163-70.

149. Trends in the Incidence, Treatment and Outcomes of Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma in the USA: Facility Type is Associated with Margin Status, Use of Lymphadenectomy and Overall Survival / L. Wu, D. I. Tsilimigras, A. Z. Paredes [et al.] // World J Surg. – 2019. – Vol. 43. – № 7. – P. 1777-1787.

150. Kupietzky, A. Surgical Aspects of Intrahepatic Cholangiocarcinoma / A. Kupietzky, A. Ariche // Cancers (Basel). – 2022. – Vol. 14. – № 24. – P. 1-10.

151. The Impact of Surgical Margin Status on Long-Term Outcome After Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma / G. Spolverato, M. Y. Yakoob, Y. Kim [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2015. – Vol. 22. – № 12. – P. 4020-8.
152. Impact of Staging Concordance and Downstaging After Neoadjuvant Therapy on Survival Following Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Bayesian Analysis / L. Alaimo, Z. Moazzam, H. A. Lima [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2023. – Vol. 30. – № 8. – P. 4799-4808.
153. Impact of Anatomical Versus Non-anatomical Liver Resection on Short- and Long-Term Outcomes for Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma / A. Si, J. Li, Z. Yang [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2019. – Vol. 26. – № 6. – P. 1841-1850.
154. Orcutt, S. T. Liver Resection and Surgical Strategies for Management of Primary Liver Cancer / S. T. Orcutt, D. A. Anaya // *Cancer Control.* – 2018. – Vol. 25. – № 1. – P. 1-15.
155. Outcomes of vascular resection associated with curative intent hepatectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma / S. Conci, L. Vigano, G. Ercolani [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2020. – Vol. 46. – № 9. – P. 1727-1733.
156. Impact of major vascular resection on outcomes and survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A multi-institutional analysis / B. N. Reames, A. Ejaz, B. G. Koerkamp [et al.] // *J Surg Oncol.* – 2017. – Vol. 116. – № 2. – P. 133-139.
157. Technical modifications and outcomes after Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) for primary liver malignancies: A systematic review / E. Baili, D. I. Tsilimigras, D. Moris [et al.] // *Surg Oncol.* – 2020. – Vol. 33. – P. 70-80.
158. The role of ALPPS in intrahepatic cholangiocarcinoma / J. Bednarsch, Z. Czigany, I. Lurje [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* – 2019. – Vol. 404. – № 7. – P. 885-894.
159. Двухэтапные резекции печени методом ALPPS: ближайшие и отдалённые результаты / Д. В. Подлужный, Ю. И. Патютко, А. Г. Котельников [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2023. – Т. 28. – № 3. – С. 39-47.
160. Холангиоцеллюлярный рак: состояние проблемы и пути улучшения хирургического лечения / Ю. И. Патютко, А. Н. Поляков, Д. В. Подлужный [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2018. – Т. 12. – С. 30-37.
161. Recurrence Patterns and Disease-Free Survival after Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Preoperative and Postoperative Prognostic Models / A. Doussot, M. Gonen, J. K. Wiggers [et al.] // *J Am Coll Surg.* – 2016. – Vol. 223. – № 3. – P. 493-505.
162. Comparison of Hepatic Arterial Infusion Pump Chemotherapy vs Resection for Patients With Multifocal Intrahepatic Cholangiocarcinoma / S. Franssen, K. C. Soares, J. S. Jolissaint [et al.] // *JAMA Surg.* – 2022. – Vol. 157. – № 7. – P. 590-596.

163. Assessment of Hepatic Arterial Infusion of Floxuridine in Combination With Systemic Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial / A. Cercek, T. Boerner, B. R. Tan [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2020. – Vol. 6. – № 1. – P. 60-67.

164. Patterns of Distribution of Hepatic Nodules (Single, Satellites or Multifocal) in Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Prognostic Impact After Surgery / S. Conci, A. Ruzzenente, L. Vigano [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2018. – Vol. 25. – № 12. – P. 3719-3727.

165. Prognostic influence of multiple hepatic lesions in resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis / H. Jansson, C. Villard, L. E. Nooijen [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2023. – Vol. 49. – № 4. – P. 688-699.

166. Can laparoscopic liver resection provide a favorable option for patients with large or multiple intrahepatic cholangiocarcinomas? / F. Wei, C. Lu, L. Cai [et al.] // *Surg Endosc.* – 2017. – Vol. 31. – № 9. – P. 3646-3655.

167. Model to predict survival after surgical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: the Mayo Clinic experience / S. M. Ali, C. J. Clark, T. Mounajjed [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2015. – Vol. 17. – № 3. – P. 244-50.

168. Комбинированное лечение при местнораспространенном холангиоцеллюлярном раке печени / А. Н. Поляков, Ю. И. Патютко, А. Ю. Сыскова [и др.] // *Исследования и практика в медицине.* – 2019. – Т. 6. – № 4. – С. 158-167.

169. Хирургическое лечение больных с опухолевым поражением первого сегмента печени / Ю. И. Патютко, И. В. Сагайдак, А. Л. Пылев [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2008. – Т. 13. – № 2. – С. 44–49.

170. Prognosis of perihilar cholangiocarcinoma: hilar bile duct cancer versus intrahepatic cholangiocarcinoma involving the hepatic hilus / T. Sano, K. Shimada, Y. Sakamoto [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2008. – Vol. 15. – № 2. – P. 590-9.

171. Impact of tumor localization on the outcomes of surgery for an intrahepatic cholangiocarcinoma / T. Orimo, T. Kamiyama, T. Mitsuhashi [et al.] // *J Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 53. – № 11. – P. 1206-1215.

172. Long-term outcome and prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinoma involving the hepatic hilus versus hilar cholangiocarcinoma after curative-intent resection: Should they be recognized as perihilar cholangiocarcinoma or differentiated? / J. Lu, B. Li, F. Y. Li [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2019. – Vol. 45. – № 11. – P. 2173-2179.

173. Hepatopancreatoduodenectomy could be allowed for patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma / T. Urahashi, M. Yamamoto, T. Ohtsubo [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2007. – Vol. 54. – № 74. – P. 346-9.
174. Comparison of resection and transarterial chemoembolisation in the treatment of advanced intrahepatic cholangiocarcinoma--a single-center experience / U. Scheuermann, J. M. Kath, M. Heise [et al.] // *Eur J Surg Oncol*. – 2013. – Vol. 39. – № 6. – P. 593-600.
175. Surgical Resection Does Not Improve Survival in Multifocal Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Comparison of Surgical Resection with Intra-Arterial Therapies / G. P. Wright, S. Perkins, H. Jones [et al.] // *Ann Surg Oncol*. – 2018. – Vol. 25. – № 1. – P. 83-90.
176. Application of Hazard Function to Investigate Recurrence of Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Curative-Intent Liver Resection: A Novel Approach to Characterize Recurrence / L. Alaimo, Z. Moazzam, Z. J. Brown [et al.] // *Ann Surg Oncol*. – 2023. – Vol. 30. – № 3. – P. 1340-1349.
177. El-Diwany, R. Intrahepatic Cholangiocarcinoma / R. El-Diwany, T. M. Pawlik, A. Ejaz [et al.] // *Surg Oncol Clin N Am*. – 2019. – Vol. 28. – № 4. – P. 587-599.
178. Early versus late recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection with curative intent / X. F. Zhang, E. W. Beal, F. Bagante [et al.] // *Br J Surg*. – 2018. – Vol. 105. – № 7. – P. 848-856.
179. Very Early Recurrence After Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Considering Alternative Treatment Approaches / D. I. Tsilimigras, K. Sahara, L. Wu [et al.] // *JAMA Surg*. – 2020. – Vol. 155. – № 9. – P. 823-831.
180. Predictors and Prognostic Significance of Postoperative Complications for Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma / Y. Endo, Z. Moazzam, S. Woldesenbet [et al.] // *World J Surg*. – 2023. – Vol. 47. – № 7. – P. 1792-1800.
181. Laparoscopic liver resection versus open liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: 3-year outcomes of a cohort study with propensity score matching / S. H. Kang, Y. Choi, W. Lee [et al.] // *Surg Oncol*. – 2020. – Vol. 33. – P. 63-69.
182. Adjuvant Transarterial Chemoembolization for Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma after Surgical Resection: A Systematic Review and Meta-analysis / L. Wang, X. Wen, L. Zhuang [et al.] // *J Gastrointest Liver Dis*. – 2022. – Vol. 31. – № 2. – P. 215-222.
183. A nomogram to predict long-term survival after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: an Eastern and Western experience / O. Hyder, H. Marques, C. Pulitano [et al.] // *JAMA Surg*. – 2014. – Vol. 149. – № 5. – P. 432-8.

184. Management and Outcomes of Patients with Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma Following Previous Curative-Intent Surgical Resection / G. Spolverato, Y. Kim, S. Alexandrescu [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2016. – Vol. 23. – № 1. – P. 235-43.
185. Repeat liver resection for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: meta-analysis / A. Ramouz, S. Ali-Hasan-Al-Saegh, S. Shafiei [et al.] // *Br J Surg.* – 2022. – Vol. 109. – № 7. – P. 580-587.
186. Recurrence Patterns and Timing Courses Following Curative-Intent Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma / L. S. Hu, X. F. Zhang, M. Weiss [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2019. – Vol. 26. – № 8. – P. 2549-2557.
187. Repeated resection for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: A retrospective German multicentre study / F. Bartsch, J. Eberhard, F. Ruckert [et al.] // *Liver Int.* – 2021. – Vol. 41. – № 1. – P. 180-191.
188. Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma - Review / Y. Bekki, D. Von Ahrens, H. Takahashi [et al.] // *Front Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 1-7.
189. Recurrence and prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma patients with different etiology after radical resection: a multi-institutional study / Q. Li, C. Chen, J. Su [et al.] // *BMC Cancer.* – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 2-11.
190. R1 Vascular or Parenchymal Margins: What Is the Impact after Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma? / A. Mabilia, A. D. Mazzotta, F. Robin [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2022. – Vol. 14. – № 20. – P. 1-13.
191. Successful local treatment for repeated hepatic recurrences of cholangiolocellular carcinoma: a report on a long-term survivor / K. Shinohara, T. Ebata, Y. Yokoyama [et al.] // *Surg Case Rep.* – 2017. – Vol. 3. – № 1. – P. 1-6.
192. Repeat hepatectomy for intrahepatic recurrence of cholangiolocellular carcinoma / T. Maeda, K. Hashimoto, T. Ishida [et al.] // *Fukuoka Igaku Zasshi.* – 2013. – Vol. 104. – № 12. – P. 564-8.
193. Surgical outcomes of laparoscopic versus open repeat liver resection for liver cancers: A report from a nationwide surgical database in Japan / M. Kaibori, N. Ichihara, H. Miyata [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2022. – Vol. 29. – № 8. – P. 833-842.
194. Locoregional therapies in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and pooled analysis / J. Edeline, A. Lamarca, M. G. McNamara [et al.] // *Cancer Treat Rev.* – 2021. – Vol. 99. – P. 1-8.

195. Thermal ablation in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis / G. H. Kim, P. H. Kim, J. H. Kim [et al.] // *Eur Radiol.* – 2022. – Vol. 32. – P. 1205-1215.
196. Хирургическая тактика при рецидивных опухолях печени / Ю. И. Патютко, А. Г. Котельников, А. Н. Поляков [и др.] // *Вестник хирургической гастроэнтерологии.* – 2010. – № 4. – С. 10-21.
197. Combined Vascular Resection for Locally Advanced Perihilar Cholangiocarcinoma / T. Mizuno, T. Ebata, Y. Yokoyama [et al.] // *Ann Surg.* – 2022. – Vol. 275. – № 2. – P. 382-390.
198. Di Benedetto, F. Perihilar-cholangiocarcinoma: what really matters? / F. Di Benedetto, P. Magisti, S. Di Sandro // *Hepatobiliary Surg Nutr* –2022. – Vol. 11. – № 4. – P. 616–619.
199. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies / S. Rizvi, S. A. Khan, C. L. Hallemeier [et al.] // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 15. – № 2. – P. 95-111.
200. Hewitt, D. B. Current Perspectives on the Surgical Management of Perihilar Cholangiocarcinoma / D. B. Hewitt, Z. J. Brown, T. M. Pawlik // *Cancers (Basel).* – 2022. – Vol. 14. – № 9. – P. 1-15.
201. Mehrotra, S. Management Strategies for Patients with Hilar Cholangiocarcinomas: Challenges and Solutions / S. Mehrotra, S. Lalwani, S. Nundy // *Hepat Med.* – 2020. – Vol. 12. – P. 1-13.
202. The Long-Term Outcome of Laparoscopic Resection for Perihilar Cholangiocarcinoma Compared with the Open Approach: A Real-World Multicentric Analysis / T. Qin, M. Wang, H. Zhang [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2023. – Vol. 30. – № 3. – P. 1366-1378.
203. Mizumoto, R. Surgical treatment of hilar carcinoma of the bile duct / R. Mizumoto, Y. Kawarada, H. Suzuki // *Surg Gynecol Obstet.* – 1986. – Vol. 162. – № 2. – P. 153-8.
204. Resection with total caudate lobectomy confers survival benefit in hilar cholangiocarcinoma of Bismuth type III and IV / Q. B. Cheng, B. Yi, J. H. Wang [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2012. – Vol. 38. – № 12. – P. 1197-203.
205. The Impact of Intraoperative Re-Resection of a Positive Bile Duct Margin on Clinical Outcomes for Hilar Cholangiocarcinoma / X. F. Zhang, M. H. 3rd. Squires, F. Bagante [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2018. – Vol. 25. – № 5. – P. 1140-1149.
206. Adequate lymph node assessment for extrahepatic bile duct adenocarcinoma / K. Ito, H. Ito, P. J. Allen [et al.] // *Ann Surg.* – 2010. – Vol. 251. – № 4. – P. 675-81.
207. Forty consecutive resections of hilar cholangiocarcinoma with no postoperative mortality and no positive ductal margins: results of a prospective study / S. Kondo, S. Hirano, Y. Ambo [et al.] // *Ann Surg.* – 2004. – Vol. 240. – № 1. – P. 95-101.

208. Surgical approach to bismuth Type I and II hilar cholangiocarcinomas: audit of 54 consecutive cases / T. Ikeyama, M. Nagino, K. Oda [et al.] // *Ann Surg.* – 2007. – Vol. 246. – № 6. – P. 1052-7.
209. Comparative study on left-sided versus right-sided hepatectomy for resectable peri-hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis / B. Xu, W. Zhao, J. Chang [et al.] // *World J Surg Oncol.* – 2023. – Vol. 21. – № 1. – P. 1-11.
210. Safety and efficacy of neoadjuvant chemotherapy based on our resectability criteria for locally advanced perihilar cholangiocarcinoma / K. Gyoten, N. Kuriyama, K. Maeda [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* – 2023. – Vol. 408. – № 1. – P. 1-12.
211. Hwang, S. Standard and modified techniques for parenchyma-preserving hepatectomy focused on segments I+IV resection in patients with perihilar cholangiocarcinoma / S. Hwang // *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2021. – Vol. 25. – № 1. – P. 112-121.
212. Hilar en bloc resection for hilar cholangiocarcinoma in patients with limited liver capacities-preserving parts of liver segment 4 / S. Jonas, F. Krenzien, G. Atanasov [et al.] // *Eur Surg.* – 2018. – Vol. 50. – № 1. – P. 22-29.
213. Liver Resection for Type IV Perihilar Cholangiocarcinoma: Left or Right Trisectonectomy? / H. Jeddou, S. Tzedakis, F. Orlando [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2022. – Vol. 14. – № 11. – P. 1-11.
214. Preoperative sarcopenia negatively impacts postoperative outcomes following major hepatectomy with extrahepatic bile duct resection / H. Otsuji, Y. Yokoyama, T. Ebata [et al.] // *World J Surg.* – 2015. – Vol. 39. – № 6. – P. 1494-500.
215. Surgery-Related Muscle Loss and Its Association with Postoperative Complications After Major Hepatectomy with Extrahepatic Bile Duct Resection / H. Otsuji, Y. Yokoyama, T. Ebata [et al.] // *World J Surg.* – 2017. – Vol. 41. – № 2. – P. 498-507.
216. Mild Prognostic Impact of Postoperative Complications on Long-term Survival of Perihilar Cholangiocarcinoma / S. Kawakatsu, T. Ebata, N. Watanabe [et al.] // *Ann Surg.* – 2022. – Vol. 276. – № 1. – P. 146-152.
217. Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate / Y. Seyama, K. Kubota, K. Sano [et al.] // *Ann Surg.* – 2003. – Vol. 238. – № 1. – P. 73-83.
218. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry / E. Schadde, V. Ardiles, R. Robles-Campos [et al.] // *Ann Surg.* – 2014. – Vol. 260. – № 5. – P. 829-36.

219. Tourniquet modification of the associating liver partition and portal ligation for staged hepatectomy procedure / R. Robles, P. Parrilla, A. Lopez-Conesa [et al.] // *Br J Surg.* – 2014. – Vol. 101. – № 9. – P. 1129-34.
220. Validation study of postoperative liver failure and mortality risk scores after liver resection for perihilar cholangiocarcinoma / T. Noji, S. Uemura, J. K. Wiggers [et al.] // *Hepatobiliary Surg Nutr.* – 2022. – Vol. 11. – № 3. – P. 375-385.
221. Oncological superiority of hilar en bloc resection for the treatment of hilar cholangiocarcinoma / P. Neuhaus, A. Thelen, S. Jonas [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2012. – Vol. 19. – № 5. – P. 1602-8.
222. Surgical management of biliary malignancy / T. P. Kingham, V. G. Aveson, A. C. Wei [et al.] // *Curr Probl Surg.* – 2021. – Vol. 58. – № 2. – P. 1-62.
223. Klatskin Tumor: A Survival Analysis According to Tumor Characteristics and Inflammatory Ratios / V. I. Nechita, E. Mois, L. Furcea [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2022. – Vol. 58. – № 12. – P. 1-13.
224. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis / D. Liu, L. R. Heij, Z. Czigany [et al.] // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 1-12.
225. Hepatopancreatoduodenectomy for cholangiocarcinoma: a single-center review of 85 consecutive patients / T. Ebata, Y. Yokoyama, T. Igami [et al.] // *Ann Surg.* – 2012. – Vol. 256. – № 2. – P. 297-305.
226. Hepatopancreatoduodenectomy for anastomotic recurrence from residual cholangiocarcinoma: report of a case / S. Natsume, T. Ebata, Y. Yokoyama [et al.] // *Surg Today.* – 2014. – Vol. 44. – № 5. – P. 952-6.
227. Current Perspectives in Liver Transplantation for Perihilar Cholangiocarcinoma / F. Giovino, M. M. Pascale, F. Cardella [et al.] // *Curr Oncol.* – 2023. – Vol. 30. – № 3. – P. 2942-2953.
228. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers / S. Darwish Murad, W. R. Kim, D. M. Harnois [et al.] // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 143. – № 1. – P. 88-98
229. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma / D. J. Rea, J. K. Heimbach, C. B. Rosen [et al.] // *Ann Surg.* – 2005. – Vol. 242. – № 3. – P. 451-8.

230. Liver Transplantation as a New Standard of Care in Patients With Perihilar Cholangiocarcinoma? Results From an International Benchmark Study / E. Breuer, M. Mueller, M. B. Doyle [et al.] // *Ann Surg.* – 2022. – Vol. 276. – № 5. – P. 846-853.

231. Комбинированное лечение нерезектабельной гиллюсной холангиокарциномы с последующей трансплантацией печени / Д. А. Гранов И. И. Тилеубергенов, В. Н. Жуйков [и др.] // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2022. – Т. 24. – № 1. – С. 7-14.

232. Radtke, A. Surgical Therapy of Cholangiocarcinoma / A. Radtke, A. Konigsrainer // *Visc Med.* – 2016. – Vol. 32. – № 6. – P. 422-426.

233. Эволюция хирургии рака головки поджелудочной железы и периампулярной зоны / Ю. И. Патютко, А. Г. Котельников, А. Н. Поляков [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2019. – Т. 24. – № 3. – С. 45-53.

234. Improved Survival in Surgically Resected Distal Cholangiocarcinoma Treated with Adjuvant Therapy: a Propensity Score Matched Analysis / C. Hester, I. Nassour, B. Adams-Huet [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2018. – Vol. 22. – № 12. – P. 2080-2087.

235. Percutaneous biliary drainage is oncologically inferior to endoscopic drainage: a propensity score matching analysis in resectable distal cholangiocarcinoma / K. Komaya, T. Ebata, Y. Fukami [et al.] // *J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 51. – № 6. – P. 608-19.

236. Role of adjuvant therapy after R0 resection for patients with distal cholangiocarcinoma / Y. S. Kim, I. G. Hwang, S. E. Park [et al.] // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2016. – Vol. 77. – № 5. – P. 979-85.

237. Spread of lymph node metastasis and adjuvant therapy for distal cholangiocarcinoma / H. Kurahara, Y. Mataka, T. Idichi [et al.] // *Int J Clin Oncol.* – 2022. – Vol. 27. – № 7. – P. 1212-1221.

238. The survival outcome and prognostic factors for distal cholangiocarcinoma following surgical resection: a meta-analysis for the 5-year survival / U. F. Wellner, Y. Shen, T. Keck [et al.] // *Surg Today.* – 2017. – Vol. 47. – № 3. – P. 271-279.

239. Evaluation of portal vein invasion of distal cholangiocarcinoma as borderline resectability / F. Miura, K. Sano, H. Amano [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2015. – Vol. 22. – № 4. – P. 294-300.

240. Hepatic artery resection in distal cholangiocarcinoma / T. Sumiyoshi, K. Uemura, T. Takasaki [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* – 2023. – Vol. 408. – № 1. – P. 1-8.

241. Recurrence after resection with curative intent for distal cholangiocarcinoma / K. Komaya, T. Ebata, K. Shirai [et al.] // *Br J Surg.* – 2017. – Vol. 104. – № 4. – P. 426-433.

242. The role of preoperative therapy prior to pancreatoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma / J. M. Cloyd, L. Prakash, J. N. Vauthey [et al.] // *Am J Surg.* – 2019. – Vol. 218. – № 1. – P. 145-150.
243. Development and external validation of a prediction model for overall survival after resection of distal cholangiocarcinoma / A. Belkouz, S. Van Roessel, M. Strijker [et al.] // *Br J Cancer.* – 2022. – Vol. 126. – № 9. – P. 1280-1288.
244. Prognostic impact of lymph node parameters in distal cholangiocarcinoma after pancreaticoduodenectomy / S. Lyu, L. Li, X. Zhao [et al.] // *World J Surg Oncol.* – 2020. – Vol. 18. – № 1. – P. 1-9.
245. Lymph Node Ratio Nomogram-Based Prognostic Model for Resected Distal Cholangiocarcinoma / M. Perez, C. P. Hansen, F. Burdio [et al.] // *J Am Coll Surg.* – 2022. – Vol. 235. – № 5. – P. 703-712.
246. Hepatic artery resection without reconstruction in pancreatoduodenectomy / P. Burasakarn, R. Higuchi, T. Yazawa [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* – 2021. – Vol. 406. – № 6. – P. 2081-2090.
247. Pancreatoduodenectomy with portal vein resection for distal cholangiocarcinoma / T. Maeta, T. Ebata, E. Hayashi [et al.] // *Br J Surg.* – 2017. – Vol. 104. – № 11. – P. 1549-1557.
248. Chun, Y. S. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers / Y. S. Chun, T. M. Pawlik, J. N. Vauthey // *Ann Surg Oncol.* – 2018. – Vol. 25. – № 4. – P. 845-847.
249. Routine lymph node dissection may be not suitable for all intrahepatic cholangiocarcinoma patients: results of a monocentric series / D. Y. Li, H. B. Zhang, N. Yang [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19. – № 47. – P. 9084-91.
250. Is lymph node dissection necessary for resectable intrahepatic cholangiocarcinoma? A systematic review and meta-analysis / R. Zhou, D. Lu, W. Li [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2019. – Vol. 21. – № 7. – P. 784-792.
251. Effect of lymph node resection on prognosis of resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis / F. Li, Y. Jiang, L. Jiang [et al.] // *Front Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 1-8.
252. Primary tumor resection improves survival in patients with multifocal intrahepatic cholangiocarcinoma based on a population study / L. Yin, S. Zhao, H. Zhu [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 1-12.

253. The role of lymphadenectomy in the surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: A review / C. Sposito, M. Droz Dit Busset, M. Virdis [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2022. – Vol. 48. – № 1. – P. 150-159.

254. Clinical Target Volume in Biliary Carcinoma: A Systematic Review of Pathological Studies / I. Marinelli, A. Guido, L. Fuccio [et al.] // *Anticancer Res.* – 2017. – Vol. 37. – № 3. – P. 955-961.

255. Prognostic value of lymphadenectomy for long-term outcomes in node-negative intrahepatic cholangiocarcinoma: A multicenter study / T. Yoh, F. Cauchy, B. Le Roy [et al.] // *Surgery.* – 2019. – Vol. 166. – № 6. – P. 975-982.

256. Prognostic value of lymphadenectomy in node-negative intrahepatic cholangiocarcinoma: A multicenter, retrospectively study / C. Chen, J. Su, H. Wu [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2023. – Vol. 49. – № 4. P. 780-787

257. Gavriilidis, P. The impact of lymphadenectomy on intrahepatic cholangiocarcinoma management and prognosis: a comprehensive review / P. Gavriilidis, N. M. Bath, T. M. Pawlik // *Hepatoma Res* –2023. – Vol. 9. – P. 24.

258. Trends in use of lymphadenectomy in surgery with curative intent for intrahepatic cholangiocarcinoma / X. F. Zhang, J. Chakedis, F. Bagante [et al.] // *Br J Surg.* – 2018. – Vol. 105. – № 7. – P. 857-866.

259. Prognostic Significance of the Lymph Node Ratio in Surgical Patients With Distal Cholangiocarcinoma / X. Li, H. Lin, Y. Sun [et al.] // *J Surg Res.* – 2019. – Vol. 236. – P. 2-11.

260. Prognostic impact of lymph node metastasis in distal cholangiocarcinoma / M. Kiriya, T. Ebata, T. Aoba [et al.] // *Br J Surg.* – 2015. – Vol. 102. – № 4. – P. 399-406.

261. Assessment of nodal status for perihilar cholangiocarcinoma: location, number, or ratio of involved nodes / T. Aoba, T. Ebata, Y. Yokoyama [et al.] // *Ann Surg.* – 2013. – Vol. 257. – № 4. – P. 718-25.

262. Regional lymphadenectomy vs. extended lymphadenectomy for hilar cholangiocarcinoma (Relay-HC trial): study protocol for a prospective, multicenter, randomized controlled trial / M. He, X. Xu, H. Feng [et al.] // *Trials.* – 2019. – Vol. 20. – № 1. – P. 1-6.

263. Clinical application of indocyanine green fluorescence imaging in laparoscopic lymph node dissection for intrahepatic cholangiocarcinoma: A pilot study (with video) / Y. Zhang, Y. Zhang, J. Zhu [et al.] // *Surgery.* – 2022. – Vol. 171. – № 6. – P. 1589-1595.

264. Residual Carcinoma In Situ at the Ductal Stump has a Negative Survival Effect: An Analysis of Early-stage Cholangiocarcinomas / T. Tsukahara, T. Ebata, Y. Shimoyama [et al.] // *Ann Surg.* – 2017. – Vol. 266. – № 1. – P. 126-132.

265. Oncological outcome of R1 vascular margin for mass-forming cholangiocarcinoma. A single center observational cohort analysis / G. Torzilli, L. Vigano, A. Fontana [et al.] // HPB (Oxford). – 2020. – Vol. 22. – № 4. – P. 570-577.
266. Jiang, J. H. Influence of surgical margin width on survival rate after resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis / J. H. Jiang, D. Z. Fang, Y. T. Hu // BMJ Open. – 2023. – Vol. 13. – № 5. – P. 1-8.
267. A Study on Radial Margin Status in Resected Perihilar Cholangiocarcinoma / K. Shinohara, T. Ebata, Y. Shimoyama [et al.] // Ann Surg. – 2021. – Vol. 273. – № 3. – P. 572-578.
268. Impact of Positive Radial Margin on Recurrence and Survival in Perihilar Cholangiocarcinoma / F. E. D'Amico, C. Mescoli, S. Caregari [et al.] // Cancers (Basel). – 2022. – Vol. 14. – № 7. – P. 1-13.
269. Prognostic implication of high grade biliary intraepithelial neoplasia in bile duct resection margins in patients with resected perihilar cholangiocarcinoma / D. Shin, S. Lee, J. H. Lee [et al.] // J Hepatobiliary Pancreat Sci. – 2020. – Vol. 27. – № 9. – P. 604-613.
270. Proximal Resection Margins: More Prognostic than Distal Resection Margins in Patients Undergoing Hilar Cholangiocarcinoma Resection / T. Yoo, S. J. Park, S. S. Han [et al.] // Cancer Res Treat. – 2018. – Vol. 50. – № 4. – P. 1106-1113.
271. Intraoperative frozen section diagnosis of bile duct margin for extrahepatic cholangiocarcinoma / T. Shiraki, H. Kuroda, A. Takada [et al.] // World J Gastroenterol. – 2018. – Vol. 24. – № 12. – P. 1332-1342.
272. Clinical significance of intraoperative bile duct margin assessment for hilar cholangiocarcinoma / I. Endo, M. G. House, D. S. Klimstra [et al.] // Ann Surg Oncol. – 2008. – Vol. 15. – № 8. – P. 2104-12.
273. Intraoperative frozen section analysis of the proximal bile ducts in hilar cholangiocarcinoma is of limited value / H. T. Mantel, A. C. Westerkamp, E. Sieders [et al.] // Cancer Med. – 2016. – Vol. 5. – № 7. – P. 1373-80.
274. Clinical value of additional resection of a margin-positive proximal bile duct in hilar cholangiocarcinoma / Y. Shingu, T. Ebata, H. Nishio [et al.] // Surgery. – 2010. – Vol. 147. – № 1. – P. 49-56.
275. Additional resection of an intraoperative margin-positive proximal bile duct improves survival in patients with hilar cholangiocarcinoma / D. Ribero, M. Amisano, R. Lo Tesoriere [et al.] // Ann Surg. – 2011. – Vol. 254. – № 5. – P. 776-81.

276. An aggressive approach to extrahepatic cholangiocarcinomas is warranted: margin status does not impact survival after resection / J. Hernandez, S. M. Cowgill, S. Al-Saadi [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2008. – Vol. 15. – № 3. – P. 807-14.

277. Impact of serum carbohydrate antigen 19-9 level on prognosis and prediction of lymph node metastasis in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma / T. Yamada, Y. Nakanishi, K. Okamura // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2018. – Vol. 33. - № 9. – P. 1626–1633.

278. Is para-aortic lymph node metastasis a contraindication for radical resection in biliary carcinoma? / Y. Murakami, K. Uemura, T. Sudo [et al.] // *World J Surg.* – 2011. – Vol. 35. – № 5. – P. 1085-93.

279. Clinical prognostic significance of regional and extended lymphadenectomy for biliary cancer with para-aortic lymph node metastasis: A systematic review and meta-analysis / J. Gu, L. Xia, B. Xu [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2016. – Vol. 48. – № 7. – P. 717-25.

280. Lymph node metastasis of intrahepatic cholangiocarcinoma: the present and prospect of detection and dissection / R. Zhang, Y. Tan, M. Liu, L. Wang // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2024. - Vol. 36. - № 12. – P. 1359-1369.

281. Safety and feasibility of laparoscopic liver resection with associated lymphadenectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma: a propensity score-based case-matched analysis from a single institution / F. Ratti, F. Cipriani, R. Ariotti [et al.] // *Surg Endosc.* – 2016. – Vol. 30. – № 5. – P. 1999-2010.

282. Analysis of Oncological Outcomes After Robotic Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma / E. A. Shapera, S. Ross, C. Syblis [et al.] // *Am Surg.* – 2023. – Vol. 89. – № 6. – P. 2399-2412.

283. Short- and long-term outcomes following robotic and open resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: A national cohort study / A. Hamad, A. Ansari, Y. Li [et al.] // *Surg Oncol.* – 2022. – Vol. 43. – P. 101790.

284. Meta-analysis of laparoscopic versus open liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma / N. Machairas, I. D. Kostakis, D. Schizas [et al.] // *Updates Surg.* – 2021. – Vol. 73. – № 1. – P. 59-68.

285. Laparoscopic versus open liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: the first meta-analysis / G. P. Guerrini, G. Esposito, G. Tarantino [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* – 2020. – Vol. 405. – № 3. – P. 265-275.

286. The role of minimally invasive surgery in the treatment of cholangiocarcinoma / G. B. Levi Sandri, G. Spoletini, G. Masciana [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2017. – Vol. 43. – № 9. – P. 1617-1621.

287. Minimally invasive surgery for hilar cholangiocarcinoma: a multicenter retrospective analysis of 158 patients / L. Jingdong, X. Yongfu, G. Yang [et al.] // *Surg Endosc.* – 2021. – Vol. 35. – № 12. – P. 6612-6622.

288. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial / J. van Hilst, T. de Rooij, K. Bosscha [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – Vol. 4. – № 3. – P. 199-207.

289. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy with portal or superior mesenteric vein resection and reconstruction for pancreatic cancer: A single-center experience / M. J. Ma, H. Cheng, Y. S. Chen [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2023. – Vol. 22. – № 2. – P. 147-153.

290. Comparison of laparoscopic and open pancreaticoduodenectomy for the treatment of distal cholangiocarcinoma: A propensity score matching analysis / Y. Zhu, G. Zu, D. Wu [et al.] // *Front Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 1-9.

291. Comparison of postoperative complications and long-term oncological outcomes in minimally invasive versus open pancreatoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma: A propensity score-matched analysis / S. H. Kim, B. Lee, H. K. Hwang [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2022. – Vol. 29. – № 3. – P. 329-337.

292. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for periampullary tumours / C. Palanivelu, P. Senthilnathan, S. C. Sabnis [et al.] // *Br J Surg.* – 2017. – Vol. 104. – № 11. – P. 1443-1450.

293. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer / D. Y. Oh, A. Ruth He, S. Qin [et al.] // *NEJM Evid.* – 2022. – Vol. 1. – № 8. – P. 1-11.

294. Outcomes in patients receiving palliative chemotherapy for advanced biliary tract cancer / F. Thol, S. J. Gairing, C. Czauderna [et al.] // *JHEP Rep.* – 2022. – Vol. 4. – № 3. – P. 100417.

295. Практические аспекты современной противоопухолевой терапии местнораспространенного и метастатического билиарного рака / В. В. Бредер, С. Ю. Крутелева, М. А. Казанцева, К. К. Лактионов // *Злокачественные опухоли.* – 2019. – Т. 9. – №3. – С. 71-81.

296. Early Tumor Shrinkage and Depth of Response as Predictors of Survival for Advanced Biliary Tract Cancer: An Exploratory Analysis of JCOG1113 / N. Okano, C. Morizane, T. Okusaka [et al.] // *Oncologist.* – 2024. – Vol. 29. – № 1. – P. 97-107.

297. Becht, R. New Options for Systemic Therapies in Intrahepatic Cholangiocarcinoma (iCCA) / R. Becht, M. P. Wasilewicz // *Medicina (Kaunas).* – 2023. – Vol. 59. – № 6. – P. 1-9.

298. Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma / B. Le Roy, M. Gelli, G. Pittau [et al.] // *Br J Surg.* – 2018. – Vol. 105. – № 7. – P. 839-847.

299. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer / J. Valle, H. Wasan, D. H. Palmer [et al.] // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 362. – № 14. – P. 1273-81.
300. Rizzo, A. First-line Chemotherapy in Advanced Biliary Tract Cancer Ten Years After the ABC-02 Trial: "And Yet It Moves!" / A. Rizzo, G. Brandi // *Cancer Treat Res Commun.* – 2021. – Vol. 27. – P. 1-7.
301. Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 versus gemcitabine, cisplatin for advanced biliary tract cancer (KHBO1401- MITSUBA) / T. Ioka, M. Kanai, S. Kobayashi [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2023. – Vol. 30. – № 1. – P. 102-110.
302. Gemcitabine, Cisplatin, and nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Biliary Tract Cancers: A Phase 2 Clinical Trial / R. T. Shroff, M. M. Javle, L. Xiao [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2019. – Vol. 5. – № 6. – P. 824-830.
303. Место дурвалумаба в терапии рака желчевыводящей системы / В. В. Бредер, Е. В. Ледин, В. А. Чубенко [и др.] // *Современная онкология.* – 2022. – Т. 24. – С. 407-412.
304. Scott, A. Surgery and hepatic artery infusion therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma / A. Scott, P. Wong, L. G. Melstrom // *Surgery.* – 2023. – Vol. 174. – № 1. – P. 113-115.
305. Metaanalysis of survival, complications, and imaging response following chemotherapy-based transarterial therapy in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma / C. E. Jr .Ray, A. Edwards, M. T. Smith [et al.] // *J Vasc Interv Radiol.* – 2013. – Vol. 24. – № 8. – P. 1218-26.
306. Hepatic Arterial Infusion Pump Chemotherapy for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. J. Holster, M. El Hassnaoui, S. Franssen [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2022. – Vol. 29. – № 9. – P. 5528-5538.
307. Yttrium-90 Radioembolization in Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multicenter Retrospective Analysis / S. Buettner, A. Braat, G. A. Margonis [et al.] // *J Vasc Interv Radiol.* – 2020. – Vol. 31. – № 7. – P. 1035-1043.
308. Downstaging with Radioembolization or Chemotherapy for Initially Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma / D. Riby, A. D. Mazzotta, D. Bergeat [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2020. – Vol. 27. – № 10. – P. 3729-3737.
309. Comparison of hepatic arterial infusion chemotherapy with mFOLFOX vs. first-line systemic chemotherapy in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma / Z. Yang, Y. Fu, W. Wu [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1-10.
310. Cho, Y. Improved oncologic outcome with chemoradiotherapy followed by surgery in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma / Y. Cho, T. H. Kim, J. Seong // *Strahlenther Onkol.* – 2017. – Vol. 193. – № 8. – P. 620-629.

311. Neoadjuvant Down-Sizing of Hilar Cholangiocarcinoma with Photodynamic Therapy--Long-Term Outcome of a Phase II Pilot Study / A. Wagner, M. Wiedmann, A. Tannapfel [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2015. – Vol. 16. – № 11. – P. 26619-28.

312. Actual 10-Year Survival after Resection of Perihilar Cholangiocarcinoma: What Factors Preclude a Chance for Cure? / A. M. van Keulen, P. B. Olthof, M. Cescon [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2021. – Vol. 13. – № 24. – P. 1-12.

313. Prognostic factors after surgical resection for intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma / Y. Murakami, K. Uemura, T. Sudo [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2011. – Vol. 18. – № 3. – P. 651-8.

314. Adjuvant gemcitabine monotherapy for resectable perihilar cholangiocarcinoma with lymph node involvement: a propensity score matching analysis / T. Mizuno, T. Ebata, Y. Yokoyama [et al.] // *Surg Today.* – 2017. – Vol. 47. – № 2. – P. 182-192.

315. Adjuvant S-1 vs gemcitabine for node-positive perihilar cholangiocarcinoma: A propensity score-adjusted analysis / D. Takahashi, T. Mizuno, Y. Yokoyama [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2021. – Vol. 28. – № 9. – P. 716-726.

316. Impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with cholangiocarcinoma undergoing curative resection / H. Hassan, S. Chakrabarti, T. Zemla [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2023. – Vol. 49. – № 11. – P. 1-7.

317. SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma / E. Ben-Josef, K. A. Guthrie, A. B. El-Khoueiry [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – № 24. – P. 2617-22.

318. The Potential Role of Adjuvant Chemoradiotherapy in Patients with Microscopically Positive (R1) Surgical Margins after Resection of Cholangiocarcinoma / A. Palloni, S. Bisello, I. Maggio [et al.] // *Curr Oncol.* – 2023. – Vol. 30. – № 5. – P. 4754-4766.

319. Influence of postoperative adjuvant transarterial chemoembolization on the prognosis of early-stage intrahepatic cholangiocarcinoma: a single center study / G. Liu, W. Guo, H. Wang [et al.] // *Ann Palliat Med.* – 2021. – Vol. 10. – № 4. – P. 3673-3683.

320. Neither neoadjuvant nor adjuvant therapy increases survival after biliary tract cancer resection with wide negative margins / E. S. Glazer, P. Liu, E. K. Abdalla [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2012. – Vol. 16. – № 9. – P. 1666-71.

321. The role of surgery and adjuvant therapy in lymph node-positive cancers of the gallbladder and intrahepatic bile ducts / H. S. Tran Cao, Q. Zhang, Y. H. Sada [et al.] // *Cancer.* – 2018. – Vol. 124. – № 1. – P. 74-83.

322. Adjuvant chemoradiotherapy vs chemotherapy for resectable biliary tract cancer: a propensity score matching analysis based on the SEER database / Y. Zhu, X. Liu, Y. Lin [et al.] // *Eur J Med Res.* – 2023. – Vol. 28. – № 1. – P. 1-11.

323. Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study / J. Edeline, M. Benabdelghani, A. Bertaut [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2019. – Vol. 37. – № 8. – P. 658-667.

324. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer / T. Ebata, S. Hirano, M. Konishi [et al.] // *Br J Surg.* – 2018. – Vol. 105. – № 3. – P. 192-202.

325. Individual patient data meta-analysis of adjuvant gemcitabine-based chemotherapy for biliary tract cancer: combined analysis of the BCAT and PRODIGE-12 studies / J. Edeline, S. Hirano, A. Bertaut [et al.] // *Eur J Cancer.* – 2022. – Vol. 164. – P. 80-87.

326. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study / J. N. Primrose, R. P. Fox, D. H. Palmer [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20. – № 5. – P. 663-673.

327. A Prospective, Randomized Phase II Study of Adjuvant Gemcitabine Versus S-1 After Major Hepatectomy for Biliary Tract Cancer (KHBO 1208): Kansai Hepato-Biliary Oncology Group / S. Kobayashi, H. Nagano, A. Tomokuni [et al.] // *Ann Surg.* – 2019. – Vol. 270. – № 2. – P. 230-237.

328. A Multicenter Survey on Eligibility for a Randomized Phase III Trial of Adjuvant Chemotherapy for Resected Biliary Tract Cancer (JCOG1202, ASCOT) / S. Kobayashi, M. Ikeda, K. Nakachi // *Ann Surg Oncol.* – 2023. – Vol. 30. – № 12. – P. 7331-7337.

329. Current standards and future perspectives in adjuvant treatment for biliary tract cancers / A. Lamarca, J. Edeline, M. G. McNamara [et al.] // *Cancer Treat Rev.* – 2020. – Vol. 84. – P. 1-14.

330. Rizzo, A. Adjuvant systemic treatment in resected biliary tract cancer: State of the art, controversies, and future directions / A. Rizzo, G. Brandi // *Cancer Treat Res Commun.* – 2021. – Vol. 27. – P. 1-7.

331. Adjuvant therapy of biliary tract cancers / J. Kefas, J. Bridgewater, A. Vogel [et al.] // *Ther Adv Med Oncol.* – 2023. – Vol. 15. – P. 1-17.

332. Systemic Therapy Is Associated with Improved Oncologic Outcomes in Resectable Stage II/III Intrahepatic Cholangiocarcinoma: An Examination of the National Cancer Database over the Past Decade / R. Marcus, W. Christopher, J. Keller [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2022. – Vol. 14. – № 17. – P. 1-15.

333. Efficacy and safety of adjuvant chemotherapy in T1N0M0 intrahepatic cholangiocarcinoma after radical resection / X. H. Li, C. Y. Zhao, E. L. Zhou, X. J. Lin // *BMC Cancer*. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 1-9.

334. Adjuvant photodynamic therapy for bile duct carcinoma after surgery: a preliminary study / A. Nanashima, H. Yamaguchi, S. Shibasaki [et al.] // *J Gastroenterol*. – 2004. – Vol. 39. – № 11. – P. 1095-101.

335. Trends in Receipt of Adjuvant Chemotherapy and its Impact on Survival in Resected Biliary Tract Cancers / K. E. Rhodin, A. Liu, A. Bartholomew [et al.] // *Ann Surg Oncol*. – 2023. – Vol. 30. – № 8. – P. 4813-4821.

336. The Clinical Management of Cholangiocarcinoma in the United States and Europe: A Comprehensive and Evidence-Based Comparison of Guidelines / Z. V. Fong, S. A. Brownlee, M. Qadan, K. K. Tanabe // *Ann Surg Oncol*. – 2021. – Vol. 28. – № 5. – P. 2660-2674.

337. Neoadjuvant Chemotherapy for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Propensity Score Survival Analysis Supporting Use in Patients with High-Risk Disease / O. Utuama, J. B. Permuth, G. Dagne [et al.] // *Ann Surg Oncol*. – 2021. – Vol. 28. – № 4. – P. 1939-1949.

338. Cools, K. S. A Tool for Patient-Focused Care Regarding Neoadjuvant Chemotherapy for Intrahepatic Cholangiocarcinoma / K. S. Cools, E. S. Glazer // *Ann Surg Oncol*. – 2021. – Vol. 28. – № 4. – P. 1874-1875.

339. Neoadjuvant treatment of biliary tract cancer: state-of-the-art and new perspectives / M. Imperatori, L. D'Onofrio, E. Marrucci [et al.] // *Hepat Oncol*. – 2016. – Vol. 3. – № 1. – P. 93-99.

340. Комбинированное лечение больных резектабельным раком общего желчного протока / А. Н. Поляков, Д. В. Подлужный, Ю. И. Патютко [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2020. – Т. 25. – №3. – С. 123-130.

341. Rizzo, A. Neoadjuvant therapy for cholangiocarcinoma: A comprehensive literature review / A. Rizzo, G. Brandi // *Cancer Treat Res Commun*. – 2021. – Vol. 27. – P. 1-6.

342. Neoadjuvant vs. adjuvant chemotherapy for cholangiocarcinoma: A propensity score matched analysis / S. Yadav, H. Xie, I. Bin-Riaz [et al.] // *Eur J Surg Oncol*. – 2019. – Vol. 45. – № 8. – P. 1432-1438.

343. Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in Intrahepatic Cholangiocarcinoma / X. Chen, J. Du, J. Huang [et al.] // *J Clin Transl Hepatol*. – 2022. – Vol. 10. – № 3. – P. 553-563.

344. Allen, M. J. A review of current adjuvant and neoadjuvant systemic treatments for cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma / M. J. Allen, J. J. Knox // *Hepatoma Res* –2021. – Vol. 7. – №. 73 . – P. 1-15.

345. Neoadjuvant treatment strategies for intrahepatic cholangiocarcinoma / C. Akateh, A. M. Ejaz, T. M. Pawlik, J. M. Cloyd // *World J Hepatol.* – 2020. – Vol. 12. – № 10. – P. 693-708.
346. Neoadjuvant therapy in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: Review of the literature / F. Frosio, F. Mocchegiani, G. Conte [et al.] // *World J Gastrointest Surg.* – 2019. – Vol. 11. – № 6. – P. 279-286.
347. Опыт применения предоперационной химиотерапии при внутрипечёночной холангиокарциноме / А. Н. Поляков, Д. А. Гранов, Ю. И. Патютко [и др.] // *Исследования и практика в медицине.* – 2023. – Т. 10. – № 1 – С. 57-67.
348. Открытое проспективное рандомизированное исследование II фазы по изучению предоперационной системной и регионарной химиотерапии с использованием гемцитабина и препаратов платины при резектабельной внутрипечёночной холангиокарциноме / А. Н. Поляков, Д. А. Гранов, В. Е. Загайнов [и др.] // *Вопросы онкологии.* – 2023. – Т. 69. – № 4 – С. 656–664.
349. Cremen, S. The role of neo-adjuvant therapy in cholangiocarcinoma: A systematic review / S. Cremen, M. E. Kelly, T. K. Gallagher // *Front Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 1-12.
350. Neoadjuvant Therapy for Extrahepatic Biliary Tract Cancer: A Propensity Score-Matched Survival Analysis / J. Toyoda, K. Sahara, T. Takahashi [et al.] // *J Clin Med.* – 2023. – Vol. 12. – № 7. – P. 1-11.
351. Эндобилиарная фотодинамическая терапия в неоадьювантном режиме перед резекцией печени и внепечёночных желчных протоков при опухоли Клацкина. Первый опыт применения / Д. Ю. Францев, Э. Р. Виршке, И. В. Погребняков [и др.] // *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* – 2022. – Т. 5. – № 3. – С. 70-77.
352. Лавникова, Г. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли / Г. Лавникова // *М.: Методические рекомендации.* – 1979. – С. 1-13.
353. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience / P. A. Clavien, J. Barkun, M. L. de Oliveira [et al.] // *Ann Surg.* – 2009. – Vol. 250. – № 2. – P. 187-96.
354. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) / N. N. Rahbari, O. J. Garden, R. Padbury [et al.] // *Surgery.* – 2011. – Vol. 149. – № 5. – P. 713-724.
355. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies / A. Freites-Martinez, N. Santana, S. Arias-Santiago, A. Viera // *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* – 2021. – Vol. 112. – № 1. – P. 90-92.

356. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) / E. A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts [et al.] // *Eur J Cancer*. – 2009. – Vol. 45. – № 2. – P. 228-47.

357. Резекция печени: современные технологии при опухолевом поражении / Ю. И. Патютко, И. В. Сагайдак, А. Г. Котельников [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2010. – Т. 15. – № 2. – С. 9-17.

358. Обеспечение радикальности операций при злокачественных опухолях печени / Ю. И. Патютко, Д. В. Подлужный, Н. Е. Кудашкин [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2018. – Т. 23. – № 4. – С. 118-125.

359. Резекция VII–VIII сегментов печени без реконструкции правой печёночной вены / Ю. И. Патютко, Д. В. Подлужный, А. Н. Поляков [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2022. – Т. 27. – № 4. – С. 41-46.

360. Резекция VII–VIII сегментов печени: есть ли целесообразность реконструкции правой печёночной вены? / Ю. И. Патютко, Д. В. Подлужный, А. Н. Поляков [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2021. – № 4. – С. 29-33.

361. Sobin, L. H. TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer / L. H. Sobin, C. C. Compton // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116. – № 22. – P. 5336-9.

362. Phase I study of neoadjuvant S-1 plus cisplatin with concurrent radiation for biliary tract cancer (Tokyo Study Group for Biliary Cancer: TOSBIC02) / Y. Abe, O. Itano, Y. Takemura [et al.] // *Ann Gastroenterol Surg*. – 2023. – Vol. 7. – № 5. – P. 808-818.

363. Comparison of Four Lymph Node Stage Methods for Predicting the Prognosis of Distal Cholangiocarcinoma Patients After Surgery / X. Huang, X. Niu, Z. You [et al.] // *Front Oncol*. – 2021. – Vol. 11. – P. 1-9.

364. Recent advances in computerized imaging and its vital roles in liver disease diagnosis, preoperative planning, and interventional liver surgery: A review / P. Horkaew, J. Chansangrat, N. Keeratibharat, D. C. Le // *World J Gastrointest Surg*. – 2023. – Vol. 15. – № 11. – P. 2382-2397.

365. Measured versus estimated total liver volume to preoperatively assess the adequacy of the future liver remnant: which method should we use? / D. Ribero, M. Amisano, F. Bertuzzo [et al.] // *Ann Surg*. – 2013. – Vol. 258. – № 5. – P. 801-6.

366. Хирургическое и комбинированное лечение больных холангиоцеллюлярным раком / Ю. И. Патютко, А. Н. Поляков, А. Г. Котельников [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2015. – № 11. – С. 11-24.

367. Relevance of Preoperative Hyperbilirubinemia in Patients Undergoing Hepatobiliary Resection for Hilar Cholangiocarcinoma / K. M. Wronka, M. Grat, J. Stypulkowski [et al.] // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8. – № 4. – P. 1-12.

368. Комбинированное лечение при местнораспространенном холангиоцеллюлярном раке печени - клинический случай / А. Н. Поляков, Ю. И. Патютко, А. Ю. Сыскова // *Исследования и практика в медицине.* – 2019. – Т. 6. – № 4. – С. 158-167.

369. Jena, S. S. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma: Controversies and recommendations / S. S. Jena, N. N. Mehta, S. Nundy // *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2023. – Vol. 27. – № 3. – P. 227-240.

370. Multivariable prediction model for both 90-day mortality and long-term survival for individual patients with perihilar cholangiocarcinoma: does the predicted survival justify the surgical risk? / A. M. van Keulen, S. Buettner, J. I. Erdmann [et al.] // *Br J Surg.* – 2023. – Vol. 110. – № 5. – P. 599-605.

371. Hepato-pancreatectomy: how morbid? Results from the national surgical quality improvement project / T. B. Tran, M. M. Dua, D. A. Spain [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2015. – Vol. 17. – № 9. – P. 763-9.

372. Mortality, morbidity, and failure to rescue in hepatopancreatoduodenectomy: An analysis of patients registered in the National Clinical Database in Japan / I. Endo, N. Hirahara, H. Miyata [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2021. – Vol. 28. – № 4. – P. 305-316.

373. The short- and long-term outcomes of pancreaticoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma / P. Skalicky, O. Urban, J. Ehrmann [et al.] // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2022. – Vol. 166. – № 4. – P. 386-392.

374. The Short- and Long-Term Surgical Results of Consecutive Hepatopancreatoduodenectomy for Wide-Spread Biliary Malignancy / Y. Yoshimi, T. Noji, K. Okamura [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2024. – Vol. 31. – № 1. – P. 90-96.