

На правах рукописи

Коваленко Юрий Алексеевич

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ
ОПУХОЛЯМИ ПРОКСИМАЛЬНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ**

14.01.17 – Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А. В. Вишневского» Минздрава Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Чжао Алексей Владимирович**

Официальные оппоненты:

Научный руководитель ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

Гранов Дмитрий Анатольевич

Руководитель центра хирургии и трансплантологии ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр им А.И. Бурназяна» ФМБА доктор медицинских наук, профессор

Восканян Сергей Эдуардович

Заведующий кафедрой госпитальной хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор

Шаповальянц Сергей Георгиевич

Ведущая организация:

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 года в __ часов на заседании диссертационного совета Д. 208.124.01 при ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А. В. Вишневского» Минздрава Российской Федерации по адресу: 117997, Москва, Б. Серпуховская ул., д.27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А. В. Вишневского» Минздрава Российской Федерации по адресу: Москва, Б. Серпуховская ул., д.27.

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

С.В. Сапелкин

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Среди первичных злокачественных опухолей печени опухоль Клацкина занимает второе место. В настоящее время наметилась отчетливая тенденция роста числа больных опухолями проксимальных желчных протоков, и в связи с неутешительными отдаленными результатами хирургического лечения этот тип является одной из ведущих причин летальности от первичных гепатобилиарных опухолей (Suarez-Munoz M.A., 2013; Zabron A. et al., 2013). Однако практически до последних лет в мире сложилась объективная ситуация в эпидемиологии, связанная с трудностями регистрации форм опухолей желчных протоков в учетных регистрах (De Martel C., Plummer M., 2010; Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2012).

На сегодняшний день в ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А. В. Вишневского Минздрава Российской Федерации накоплен самый большой опыт в России и один из наибольших в Европе проведения операций при этом заболевании. Одним из первых такую операцию провел проф. В.А. Вишневский в конце 1970 гг. Операция заключалась в резекции конfluence желчных протоков с опухолью при ПШВ типе по Бисмуту с последующим формированием гепатикоеюноанастомоза по Ру.

На долю рака проксимальных желчных протоков приходится от 50% до 70% всех форм рака желчных протоков (Razumilava N. et al., 2014). Несмотря на такие особенности течения опухоли Клацкина как медленный рост и позднее метастазирование, заболевания характеризуется невысокой степенью резектабельности опухоли с частотой 44-80% (Belghiti J. et al., 2005; Altemeier W.A. et al., 2011; Blechacz B. et al. , 2011; Rizvi S., 2013). Высокий уровень послеоперационной летальности (7,5-17,6%) и осложнений (43,1-50%) не может не ориентировать хирургов на оптимизацию лечебной

тактики данного заболевания (Журавлев В.А. и соавт., 2013; Патютко Ю.И. и соавт., 2014; Soares K.S., 2014; Wang Y. et al., 2015).

По литературным данным 5-летняя выживаемость составляет 11-40%. Наряду с этим в ведущих центрах при радикальном хирургическом лечении безрецидивная выживаемость не превышает 12 - 20 месяцев (Uenishi T. et al., 2008; Neuhaus P. et al, 2011; Hu H. et al., 2016). При этом частота местных и отдаленных рецидивов составляет 50-75% (Igami T. и et al., 2010, Matsuo K. et al., 2012, Hu H. et al., 2016).

По мнению большинства авторов такие результаты хирургического лечения напрямую связаны с биомолекулярными особенностями опухоли (Патютко Ю.И., 2005; Майстренко Н.А. и соавт., 2008; Kong D. et al., 2012; Nitta T. et al., 2014). В частности, хорошо известно, что опухоль-образующая форма роста, стадия заболевания III и выше, низкая степень дифференцировки, глубина инвазии, резекция R1 является определяющими факторами неблагоприятного прогноза (Ramacciato G et al., 2004; Hasegawa S. et al., 2007; Вишневецкий В.А., и соавт., 2013; de Jong MC, 2011; Coelen R.J., 2015).

Вместе с тем в свете последних достижений в области молекулярной биологии стало очевидно, что использование только клинико-морфологических факторов не может решить существующую проблему неудовлетворительных отдаленных результатов хирургического лечения. В то время как выявление особенностей течения опухолевого процесса, факторов риска рецидива, а также определение их корреляции с клиническими параметрами может быть определяющим для составления системы прогноза заболевания до и после операции.

С точки зрения радикальности операции ведущую роль в процессах инвазии и метастазировании опухолевых клеток играет так называемый эпителиально-мезенхимальный переход (Lee J.M., 2006; Yang J., 2008; Sato Y., 2010). Актуальными факторами для изучения являются мембранные

молекулы, связанные с передачей и активацией внутриклеточных митогенных сигналов, различные клетки микроstromального окружения, регуляторные протеины, а также факторы, определяющие пролиферативную активность и инвазивный потенциал опухолевых клеток.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных опухолями проксимальных желчных протоков на основе создания концепции хирургического лечения и системы прогноза.

Задачи исследования

1. Определить влияние и корреляционные связи между клинимоρφологическими, биомолекулярными факторами и отдаленными результатами хирургического лечения.
2. Изучить результаты катетер-направленной внутрипротоковой биопсии опухоли.
3. Изучить отдаленные результаты хирургического лечения опухолей проксимальных желчных протоков в зависимости от варианта резекции печени и желчных протоков.
4. Уточнить критерии оценки радикальности операции.
5. Создать индивидуальные прогностические системы для оценки отдаленных результатов хирургического лечения.
6. Оптимизировать тактику хирургического лечения в зависимости от результатов персонафицированного прогноза.

Научная новизна

1. Впервые проведен комплексный анализ влияния клинимоρφологических факторов на отдаленные результаты хирургического лечения, а также установлены их корреляционные связи с молекулярными факторами.
2. Впервые предложена катетер-направленная биопсия с последующей молекулярной диагностикой и составлением прогноза, которая

позволяет получить достаточно биопсийного материала для выполнения не только морфологического, но и иммуногистохимического анализа.

3. Впервые в России на основе ретроспективного исследования проведен сравнительный анализ отдаленных результатов различных вариантов резекции печени и желчных протоков.
4. Впервые изложены научно обоснованные критерии оценки радикальности операции, основанные на установленном факте прямой зависимости выживаемости от количества морфологических факторов риска.
5. Впервые созданы нелинейные шкалы, которые позволяют составить индивидуальный прогноз, как до проведения операции, так и после нее (патент на изобретение №2617183 от 29.04.2016, №2625898 от 03.08.2016, №2653810 от 14.05.2018, №2666208 от 06.09.2018).
6. Создана концепция хирургического лечения на основе взвешенного подхода к выбору варианта резекции, новой оценке радикальности операций и составлению персонального прогноза заболевания.

Теоретическое и практическое значение

Выявлены новые факторы риска, которые позволяют определять распространенность опухолевого процесса и на основании этого разрабатывать прогностические системы. Впервые установлено, что катетер-направленная биопсия с помощью системы TurboHawk является высокоточным методом диагностики и вносит существенный вклад в раннее выявление и прогнозирование отдаленных результатов хирургического лечения. Благодаря внутрипротоковой биопсии возникает возможность выполнения ИГХ уже на дооперационном этапе. Разработанная система оценки радикальности операции с учетом расширенных критериев позволяет достоверно оценивать отдаленные результаты оперативного лечения. Предложенный способ паренхимосохраняющей расширенной

гемигепатэктомии позволяет проводить операции у пациентов с небольшими функциональными резервами печени, что снижает риск развития пострезекционной печеночной недостаточности (патент на изобретение №2653637 от 11.05.2018). Новые прогностические системы позволяют определять прогноз заболевания не только после оперативного вмешательства, но и до него. В связи с составлением прогноза в индивидуальном порядке возможен рациональный выбор варианта хирургического лечения, что обеспечивает максимально эффективное лечение опухолей проксимальных желчных протоков.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Основными факторами, определяющими неудовлетворительные отдаленные результаты хирургического лечения являются лимфососудистая инвазия, низкая степень дифференцировки опухолевых клеток, положительный край резекции желчного протока и печени, периневральная инвазия, инвазия стенки желчного протока с распространением за ее пределы.
2. Катетер-направленная биопсия позволяет получить достаточно биопсийного материала для гистологического исследования и является высокоточным методом диагностики опухолей проксимальных желчных протоков.
3. Радикальность операции не определяется только краем резекции желчного протока, печени, сосудов, но и зависит от целого комплекса факторов риска.
4. Предложенная новая классификация радикальности операций достоверно отражает прогноз отдаленных результатов хирургического лечения.
5. Новые прогностические шкалы позволяют взвешенно подходить к выбору объема оперативного вмешательства.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику отдела абдоминальной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава Российской Федерации, а также практическую работу медицинских учреждений г. Москвы.

Степень достоверности и апробация результатов

Работа основана на анализе отдаленных результатов хирургического лечения опухолей проксимальных желчных протоков у 75 пациентов за 14-летний период. У 19 пациентов произведена внутрипротоковая биопсия с помощью системы TurboHawk.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на следующих конференциях: XXII Международном Конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ 7-9 сентября 2015 года, г. Ташкент, Республика Узбекистан; XII Съезде хирургов России 5-10 октября 2015 года, г. Ростов-на-Дону, Россия; XIX Российском онкологическом Конгрессе 17-19 ноября 2015 года, Москва, Россия; XII Международном Конгрессе ИНРВ 20-23 апреля 2016 года, г. Сан-Паулу, Бразилия; XI Всероссийском национальном Конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2017», 23-25 мая 2016 года, г. Москва, Россия; XXIII Международном Конгрессе Ассоциации гепатопанкреато-билиарных хирургов стран СНГ 14-16 сентября 2016 года, г. Минск, Республика Беларусь; 2-й Всероссийской конференции с международным участием "Новые технологии в хирургии", 7-8 октября 2016 года, г. Москва, Россия; 12 международном Конгрессе Е-АНРВА 22-27 мая 2017 года, г. Майнц, Германия; Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Печень, поджелудочная железа. Хирургические, трансплантационные и клеточные технологии лечения» 26-27 мая 2017 года, г. Нижний Новгород, Россия; XXIV Международном Конгрессе Ассоциации гепатопанкреато-билиарных

хирургов стран СНГ 19-22 сентября 2017 года, г. Санкт-Петербург, Россия; Всероссийском научно-практическом симпозиуме «Современные технологии в хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны» 6 декабря 2017 года, г. Москва, Россия; Общероссийском хирургическом форуме-2018 с международным участием 3-6 апреля 2018 г., г. Москва, Россия; XIII Международном Конгрессе ИНРВ 4-7 сентября 2018 года, г. Женева, Швейцария.

Апробация работы успешно прошла 18 октября 2018 г. на заседании Ученого совета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. А.В.Вишневского» Минздрава Российской Федерации. По теме диссертационной работы опубликованы 16 научных работ в журналах, рекомендованных ВАК, в том числе получено 5 патентов на изобретение.

Личный вклад соискателя

Автором предложена новая методика взятия биопсии с последующей молекулярной диагностикой и составлением прогноза уже на дооперационном этапе с помощью системы TurboHawk. Разработаны расширенные критерии и система оценки радикальности операции, которая позволяет достоверно оценивать отдаленные результаты оперативного лечения. Предложены оригинальные нелинейные прогностические шкалы, в связи чем, возможно составление прогноза в индивидуальном порядке как до операции, так и после нее, а также возможен оптимальный выбор варианта комбинированного лечения. Автором предложена новая методика паренхимосохраняющей расширенной гемигепатэктомии, позволяющая проводить операции у пациентов с небольшими функциональными резервами печени. Это снижает риск развития пострезекционной печеночной недостаточности. Разработан алгоритм хирургического лечения с учетом персонафицированного прогноза, позволяющий избежать необоснованной большой операции и обеспечить максимально эффективное лечение.

Структура и объем диссертации

Текст диссертации изложен на 220 страницах и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Список литературы включает 223 источника (19 отечественных и 204 иностранных). Работа иллюстрирована 68 таблицами и 53 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов

В отделении хирургии печени и поджелудочной железы (2-м абдоминальном отделении) ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России за период с 2004 по 2017 год были изучены результаты 75 резекций печени и/или желчных протоков. 19 пациентам произведена внутрипротоковая биопсия с помощью системы TurboHawk. Из них у 10 пациентов был верифицирован диагноз (8 пациентов подверглись оперативному вмешательству, 2 – после операции был выявлен местный рецидив заболевания), у 9 пациентов диагноз был снят, и больные исключены из исследования. У 41 пациента проведена оценка прогностических шкал (ретроспективная – 22, проспективная – 19).

В исследовании преобладали мужчины – 62,6% (n=47), женщины составили 37,4% (n=28). Возраст пациентов колебался от 18 до 83 лет (средний возраст – 58,1±10,3 лет).

Все пациенты были разделены на 6 групп в зависимости от стадии заболевания по TNM (1 группа, n=75), морфологических признаков и их количества (2 группа, n=34-49 в зависимости от фактора), радикальности операции (3 группа, n=75), объема и варианта резекции (большая резекция печени по сравнению изолированной резекцией желчных протоков или сегментарной резекцией печени (4 группа, n=75), гемигепатэктомия (ГГЭ) с или без резекции I сегмента (5 группа, n=32), варианта ГГЭ (левосторонняя

или правосторонняя с учетом края резекции желчного протока при IV типе по Bismuth-Corlette, 6 группа, n=23).

Распределение пациентов с опухолями проксимальных желчных протоков в зависимости от стадии заболевания представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по стадиям заболевания

Стадия (TNM)	Число	
	абс.	%
0	-	-
I	3	4
II	18	24
IIIA	12	16
IIIB	23	30,7
IVA	13	17,3
IVB	6	8

Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение пациентов по Bismuth-Corlette

Тип Bismuth-Corlette	Число	
	абс.	%
I	2	2,7
II	3	4
IIIA	10	13,3
IIIB	16	21,3
IV	44	58,7

Анализ морфологических характеристик опухоли проведен за период с 2011 – 2017 год (табл. 3).

Морфологические характеристики опухоли

Морфологические параметры		Число	
		абс.	%
Степень дифференцировки (n=48)	Высокая	10	20,8
	Умеренная	25	52,1
	Низкая	13	27,1
Микрососудистая инвазия (n=35)	Есть	15	42,9
	Нет	20	57,1
Лимфососудистая инвазия (n=34)	Есть	30	88,2
	Нет	4	11,8
Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока (n=49)	Есть	29	59,2
	Нет	20	40,8
Инвазия в печень (n=35)	Есть	20	57,1
	Нет	15	42,9
Периневральная инвазия (n=36)	Есть	30	83,3
	Нет	6	16,7
Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке (n=39)	Есть	36	92,3
	Нет	3	7,7
Глубина инвазии стенки желчного протока (n=36)	Полная инвазия	30	83,3
	Без полной инвазии	6	16,7
Форма роста опухоли (n=36)	Экзофитная	4	11,1
	Эндофитная	32	88,9

За период с 2014 по 2016 год у 19 пациентов выполнена биопсия из зоны стриктуры желчных протоков с помощью катетер-направленного внутрипротокового устройства для проведения артерэктомии (рис. 1). Полученный образец ткани зоны стриктуры выглядел как цилиндр ткани толщиной 1-1,5 мм и объёмом от 10 до 20 мм³ (рис. 2).

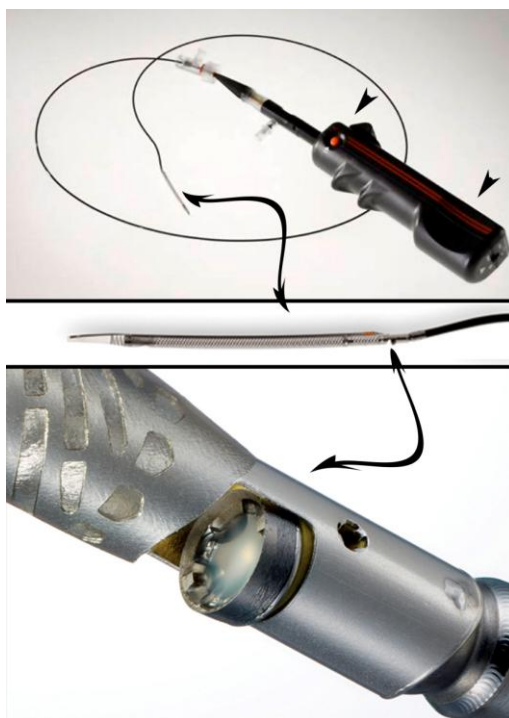


Рис. 1. Изображено устройство TurboHawk с системой электрического привода, контейнера для материала и режущего ножа.

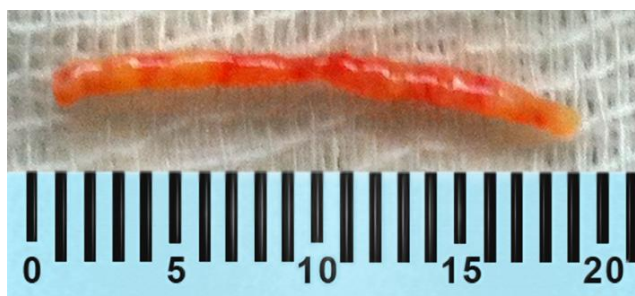


Рис. 2. Биоптат длиной 1,8 см и толщиной 1,5 мм.

ФГБУ « НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России располагает одним из самых больших опытов радикального хирургического лечения пациентов с опухолями проксимальных желчных протоков в России (табл. 4-6).

Таблица 4

Операции при опухоли Клацкина

Объем резекции	Количество	
	абс.	%
Резекция желчных протоков с конфлюэнсом	5	6,7
Гемигепатэктомия	46	61,3
Расширенная гемигепатэктомия	14	18,7
Атипичная резекция S4,5 в сочетании с резекцией желчных протоков	10	13,3

Таблица 5

Варианты резекций печени и желчных протоков с резекцией I сегмента

Объем резекции	Количество	
	абс.	%
Левосторонняя гемигепатэктомия	18	56,3
Правосторонняя гемигепатэктомия	2	6,3
Левосторонняя расширенная гемигепатэктомия	4	12,5
Правосторонняя расширенная гемигепатэктомия	8	25

Таблица 6

Варианты больших операций при IV типе по Bismuth-Corlette

Вариант резекции	Край резекции	
	пол.	отр.
Левосторонняя гемигепатэктомия	12 (34,3%)	5 (14,3%)
Правосторонняя гемигепатэктомия	3 (8,6%)	3 (8,6%)
Левосторонняя расширенная гемигепатэктомия	1 (2,9%)	1 (2,9%)
Правосторонняя расширенная гемигепатэктомия	7 (20%)	3 (8,6%)

Принято считать, что радикальность операции (R0) определяется отрицательным краем резекции желчных протоков, печени и сосудистых структур. Характеристика резекций печени и желчных протоков в зависимости от степени их радикальности (табл. 7).

Таблица 7

Радикальность оперативных вмешательств

Степень радикальности	Количество	
	абс.	%
R0	26	34,7
R1	43	57,3
R2	6	8,0

Статистическая обработка полученных результатов

Для обработки полученных результатов использованы методы непараметрической статистики. Анализ выживаемости проведен с помощью метода Каплан-Мейера. Для оценки одновременного влияния зависимых переменных на выживаемость были применены моно- и полифакторный анализ регрессии Кокса. Для сравнительного анализа двух кривых выживаемости использован log-rank критерий. Корреляционные связи между зависимыми переменными определялась с помощью индекса ранговой корреляции Спирмена. Полученные результаты считались значимыми при $p \leq 0,05$, не менее 95% точности (достоверность выполненного анализа подтверждена главным специалистом Регламентной службы ведения НСИ Минздрава России, кандидатом физ.- мат. наук Курочкиной А.И).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Влияние и корреляции между клинико-морфологическими и молекулярными характеристиками опухоли и выживаемостью

С целью выявления предикторов, которые могут использоваться для составления прогностических шкал, а также выявления значимой степени влияния факторов риска проведен полифакторный анализ. Анализ составлен на основании 12 факторов, отражающих опухолевую прогрессию у пациентов после резекции печени и желчных протоков (табл. 8).

Таблица 8

Зависимость выживаемости от факторов при полифакторном анализе

Фактор	Достоверность, р
Стадия заболевания по TNM	0,25
Локализация опухоли по Bismuth-Corlette	0,45
Лимфоузлы ГДС	0,20
Степень дифференцировки опухоли	0,07
Микрососудистая инвазия	0,74
Лимфососудистая инвазия	0,05
Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока	0,56
Инвазия в печень	0,61
Периневральная инвазия	0,18
Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	0,24
Глубина инвазии стенки желчного протока	0,52
Форма роста опухоли	0,89

Анализ с учетом деления пациентов на группы в зависимости от наличия клеток в крае резекции и без них показал статистически достоверное влияние данного фактора на отдаленные результаты ($p=0,00083$) (рис. 3).

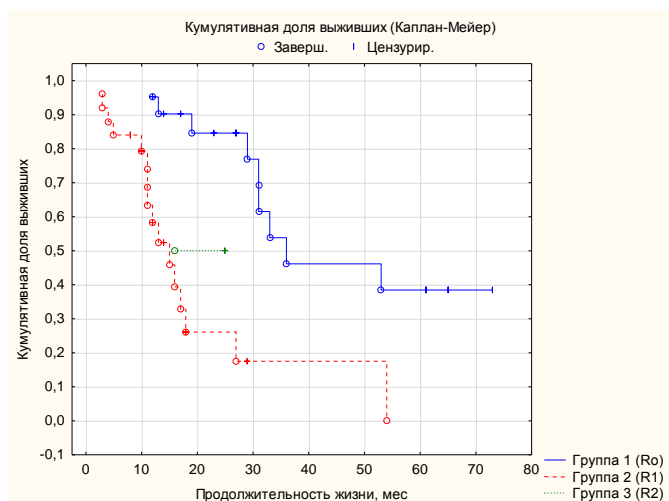


Рис. 3. Сравнительный анализ влияния степени R на выживаемость.

Следует отметить, что разница в выживаемости между группами, где 38% пациентов с R0 переживают 5-летний рубеж. В то время как пациенты с R1 не доживают до этого рубежа (18% живут 55 месяцев), а больные с R2 живут не более 2 лет.

Анализ коэффициента ранговой корреляции между морфологическими факторами и выживаемостью показал, что только между периневральной инвазией, краем резекции, степенью дифференцировки опухоли и выживаемостью имеется статистически значимая связь.

С помощью ИГХ анализа изучены следующие факторы: S100P, Ki67, Vimentin, E-cadherin, N-cadherin, beta-cat, VEGF, TIMP1 and 2, MUC1, MUC2, MUC5AC, CK7, COX2, Mcl-1, а также определена корреляция их с выживаемостью (табл. 9).

Корреляционные связи молекулярных маркеров с выживаемостью

Фактор	Результат
MUC1	0,04
MUC2	0,06
MUC5AC	0,40
Ki67	-0,35
Vimentin	0,58
E-cadherin	-0,35
N-cadherin	0,49
VEGF	-0,46
TIMP1 and 2	-0,21
CK7	-0,18
COX2	-0,74
Mcl-1	-0,72

Анализ показал, что достоверная связь имеется только между N-cadherin ($p=0,03$), COX2 ($p=0,04$) и выживаемостью. В связи с этим данные результаты позволяют утверждать, что у пациентов, которые имели положительную экспрессию N-cadherin, наблюдается снижение выживаемости. Более того, выявленные изменения в экспрессии N-cadherin свидетельствуют о высокой активности опухолевых клеток, способных к быстрой инвазии и метастазированию.

Катетер-направленная внутрипротоковая биопсия опухоли

Впервые в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России использована новая методика взятия биопсии с помощью устройства TurboHawk с последующим ИГХ. Данная биопсия позволяет уже на дооперационном этапе подтвердить или отвергнуть наличие опухоли, определить тактику дальнейшего лечения, а также составить прогноз отдаленных результатов хирургического лечения. Основным преимуществом такой биопсии является достаточное количество материала не только для морфологического исследования, но и ИГХ (табл. 10).

Распределение пациентов в зависимости от результата биопсии

Клетки опухоли	Число пациентов	
	абс.	%
Имеются	10	52,6
Отсутствуют	9	47,4

У 8 пациентов с положительным результатом биопсии была выполнена гемигепатэктомия с резекцией желчных протоков и формированием гепатикоеюноанастомоза. У 2 пациентов после выполненной гемигепатэктомии с желчными протоками подтвержден местный рецидив в зоне гепатикоеюноанастомоза. 9 пациентов с отрицательным результатом биопсии были исключены из исследования.

Следует отметить, что у 2 (10,5%) пациентов после внутрипротоковой биопсии возникли осложнения. У одной пациентки развилось внутрипротоковое кровотечение, не потребовавшее хирургического лечения, в том числе и эндоваскулярного гемостаза, у другого больного произошел отлом кончика биопсийного катетера при проведении манипуляции, который успешно был удален из желчных протоков.

Чувствительность метода составила 100%, специфичность - 89%.

Анализ отдаленных результатов хирургического лечения

Анализ показал, что 1-летняя, 3-летняя и 5-летняя выживаемость составила 78%, 31% и 22%, соответственно (рис. 4).

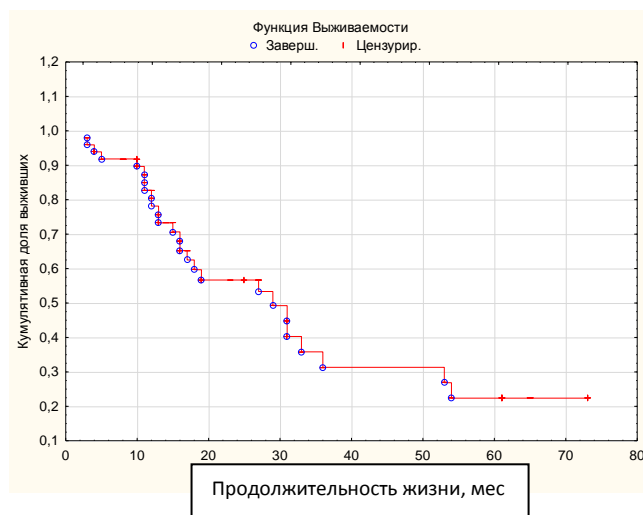


Рис. 4. Продолжительность жизни у пациентов с опухолью Клацкина.

Анализ выживаемости у пациентов, которым выполнены резекции желчных протоков без большой резекции печени (n=10) показал, что 1-летняя, 3-летняя и 5-летняя продолжительность составила 50%, 40% и 20%, соответственно. У пациентов, которым выполнены ГГЭ или расширенная гемигепатэктомия (РГГЭ) (n=50) выживаемость составила 76%, 45% и 14%, соответственно.

Результаты сравнительного анализа изолированных резекций желчных протоков (с или без резекцией S 4B/5) и ГГЭ/РГГЭ показаны на рис. 5.

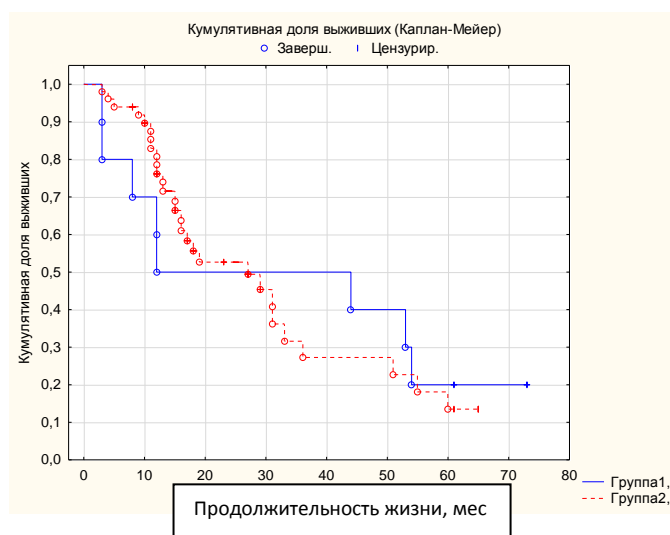


Рис. 5. Сравнительный анализ выживаемости в зависимости от объема операции.

Следует отметить, что статистически значимой разницы между этими группами не получено.

Сравнительный анализ выживаемости в зависимости от степени радикальности показал статистически значимую разницу между группами ($p=0,002$). Как видно на графике (рис. 6), кривая выживаемости, отмеченная красным цветом (резекция R0) имеет тенденцию к сохранению выживаемости пациентов, в то время как синяя кривая выживаемости на рубеже 60 месяцев резко обрывается, и достигает нулевого значения.

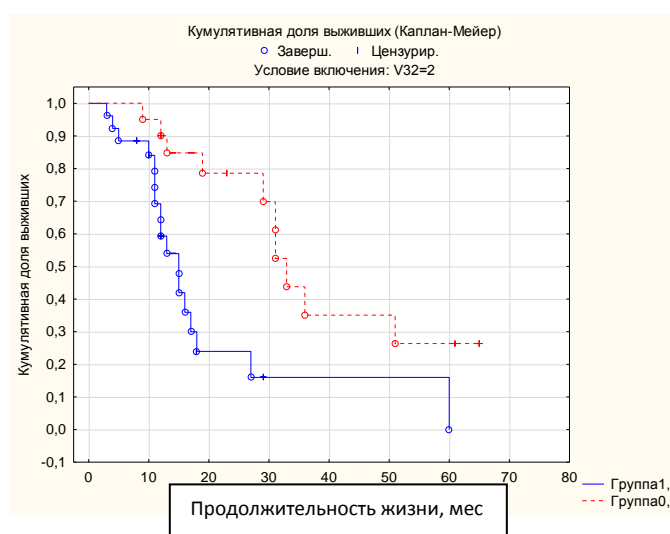


Рис. 6. Сравнительный анализ выживаемости в зависимости от степени радикальности операции.

Анализ отдаленных результатов у пациентов с IV типом по Bismuth-Corlette в зависимости от правосторонней или левосторонней гемигепатэктомии с учетом интраоперационной оценки края резекции протока не показал достоверной разницы. В связи с этим требуется обязательная интраоперационная биопсия при выборе варианта операции (рис. 7).

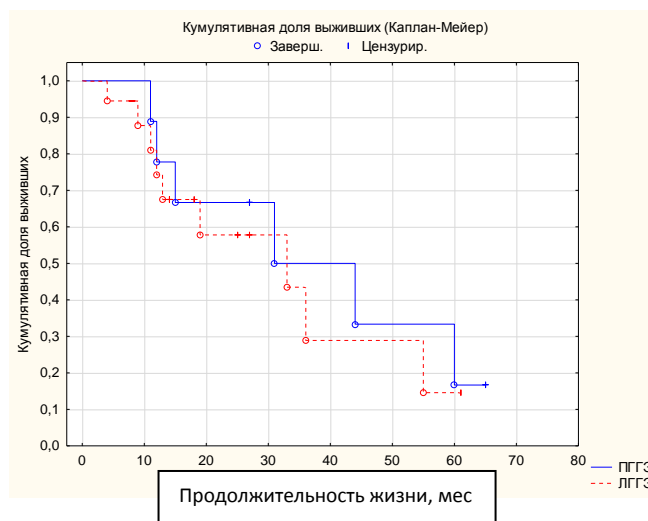


Рис. 7. Анализ выживаемости в зависимости от варианта резекции печени.

Несмотря на то, что в настоящее время принято считать резекцию I сегмента хирургической опцией в большинстве случаев, сравнительный анализ отдаленных результатов в зависимости от резекции печени с ним и без него не выявил статистически значимой разницы (рис. 8). Полученные результаты можно объяснить следующим: во-первых, больше чем у половины пациентов не наблюдается инвазия опухоли в желчные протоки I сегмента, и соответственно, возможно сохранение его при отсутствии четких признаков инструментального и интраоперационного опухолевого поражения. Во-вторых, как правило, имеет место поражение желчных протоков при распространении опухоли на протоки левой доли печени. Подтверждением этому является тот факт, что при выполнении правосторонней гемигепатэктомии, как правило, I сегмент не удаляется, поскольку его желчные протоки являются неизменными. В то время как при расширенной правосторонней гемигепатэктомии или левосторонней гемигепатэктомии практически всегда удаляется этот сегмент.

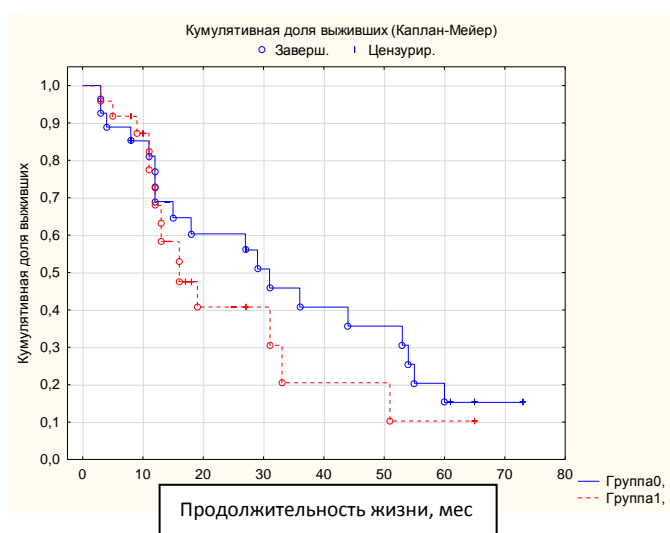


Рис. 8. Сравнительный анализ выживаемости в зависимости от резекции печени с I сегментом и без него.

Расширенные критерии и классификация радикальности операций

Для оценки радикальности были предложены расширенные критерии, основанные на морфологических параметрах, представленные в таблице 11.

Таблица 11

Критерии оценки радикальности операции

Фактор	Результат
Микрососудистая инвазия	Есть/нет
Лимфососудистая инвазия	Есть/нет
Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока	Есть/нет
Инвазия в печень	Есть/нет
Периневральная инвазия	Есть/нет
Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	Есть/нет
Опухолевые клетки в л/у	Есть/нет

Следует отметить, что анализ статистически значимых характеристик опухоли показал, что в 42,9% случаев наблюдалась микрососудистая инвазия, в 88,2% - лимфососудистая инвазия, в 59,2% случаях выявлен положительный край резекции, периневральная инвазия - 83,3%, наличие клеток в окружающей жировой клетчатке - 92,3%.

При отрицательном результате всех 7 факторов считали, что операция проведена в радикальном варианте (резекция R0). При 5-7 факторов операция считается условно радикальной (резекция R1, где R+ – количество положительных факторов). Кроме того, с учетом данных критериев радикальности только у 2 (2,4%) пациентов удалось выполнить резекцию в объеме R0 и у 2 (2,4%) – в объеме R1. Так, один пациент является единственным среди всех наблюдаемых пациентов с максимальным сроком 73 мес. Второй пациент наблюдается 61 месяцев, третий – со сроком 29 месяцев и четвертый – 65 месяцев, но с местным рецидивом, который наступил на 55 месяце наблюдения. В то же время, что касается пациентов с объемом резекции R1+ (R+ – от 3 до 5 положительных факторов), то не один пациент не достиг 5-летнего рубежа.

Сравнительный анализ в зависимости от количества факторов не более двух положительных факторов (R+1-2), 3 и более факторов (R+3-7) показан на рис. 9.



Рис. 9 Выживаемость в зависимости от количества положительных факторов радикальности (R+) ($p=0,004$).

Таким образом, при отсутствии положительных факторов риска следует рассматривать такой объем резекции как радикальный (обозначается как R0). При наличии менее или двух положительных факторов такой объем резекции

считается условно радикальный с хорошим прогнозом (обозначается как R+1, R+2, соответственно). Напротив, при наличии положительных факторов от 3 до 7 объем резекции относят к R1+, т.е. статус резекции нерадикальный с статистически достоверным плохим прогнозом (обозначается как R+3, R+4, R+5, R+6, R+7, соответственно) (табл. 12).

Таблица 12

Классификация операций в зависимости от радикальности

Степень радикальности (R)	Количество положительных факторов (R+)
R0	R0
R1	R+1
	R+2
R1+	R+3
	R+4
	R+5
	R+6
	R+7

Следует подчеркнуть, что необходимость такой классификации операций с указанием количества положительных факторов продиктована полученным статистически достоверным прогнозом отдаленных результатов хирургического лечения.

Резектабельность опухоли с учетом индивидуального прогноза

Для составления прогноза были отобраны морфологические и молекулярные критерии, представленные в таблице 13.

Таблица 13

Критерии неблагоприятного прогноза

Фактор	Результат
Микрососудистая инвазия	Есть/нет
Лимфососудистая инвазия	Есть/нет
Периневральная инвазия	Есть/нет
Дифференцировка опухолевых клеток	Степень
N-cadherin	Есть/нет
COX2	Есть/нет

Вышеуказанные критерии были определены ретроспективно у 22 пациентов (табл. 14).

Таблица 14

Результаты морфологического и ИГХ исследования

Фактор	Результат		
	Положительный		Отрицательный
Микрососудистая инвазия	14		8
Лимфососудистая инвазия	18		4
Периневральная инвазия	16		6
Дифференцировка опухолевых клеток	высокая	умеренная	низкая
	4	14	4
N-cadherin	16		6
COX2	18		4

У этих пациентов оперативное лечение проведено в объеме: ПГГЭ – 7, ЛГГЭ – 9, РПГГЭ – 2, РЛГГЭ – 2, резекция 4 сегмента и желчных протоков – 2. Используя морфологические критерии, был составлен прогноз в зависимости от набранных баллов (более 75% – выживаемость менее года – 100%, от 1 года до 2 лет – 0%; 50-75% – выживаемость менее года – 0%, от 1-го года до 2 – 78%, более 2 лет – 22%; менее 50% выживаемость более 2 лет – 100%, менее 0%; описание шкалы представлено ниже). У 21 пациентов из 22 прогноз совпал с результатами в отдаленном периоде.

Проспективная оценка выполнена по вышеописанным критериям радикальности операции. Прогноз был составлен за 2016-2017 гг. у 19 пациентов, которым выполнена резекция печени и желчных протоков.

Критерии оценки:

- R 0-2 (вариант 1) – радикальные и условно-радикальные операции – R0 и R1 – выживаемость более 2 лет составляет 100%, менее 2 лет - 0%, то есть вероятность выживаемости более 2 лет;
- R +3-5 (вариант 2) нерадикальные операции R 1 – выживаемость более 2 лет составляет 29%, от 1 года до 2 лет 71% - менее 1 года - 0%;

- R +6-7 (вариант 3) нерадикальные операции R 1+ – продолжительность жизни более 2 лет составляет 0%, от 1 года до 2 лет - 17%, менее 1 года - 83%, то есть вероятна выживаемость менее 1 года (описание шкалы представлено ниже).

Результаты проспективной оценки представлены в таблице 15.

Таблица 15

Прспективная оценка прогноза

Прогноз			
Результат		Наблюдение	
Совпал	Не совпал	Законченное	Продолжается
17	2	7	12

Таким образом, представленная панель факторов позволяет оценить степень распространения опухолевого процесса, а также составить точный прогноз выживаемости после хирургического лечения (диагностическая точность метода составила 89,5%).

Паренхимосохраняющие расширенные гемигепатэктомии

Предложенная методика сохранения паренхимы печени за счет 4 А сегмента при правосторонней расширенной гемигепатэктомии у ряда пациентов позволяет отказаться от инвазивных методов и снизить риск развития пострезекционной печеночной недостаточности (патент на изобретение №2653637 от 11.05.2018).

Главными составляющими данной методики являются сохранение венозного оттока от 4 А по средней печеночной вене и в случае отсутствия общего ствола ветвей левой воротной вены, сохранение ветвей, идущих к 4 А сегменту. Обычно от пупочной части левой воротной вены отходит от 3 до 6 вен, лигирование которых не требуется, поскольку они перевязываются в процессе разделения паренхимы на границе IV А и IV В сегментов.

Следует отметить, что при опухоли Клацкина редко наблюдается распространение опухолевого процесса на IV A сегмент, что позволяет успешно осуществлять данный способ.

Правостороннюю расширенную гемигепатэктомию осуществляют следующим образом: J-разрезом выполняют лапаротомию. Далее производят мобилизацию правой доли печени, холецистэктомию. Короткие печеночные вены лигируют и разделяют их снизу вверх. Превентивно подводят турникет на ГДС. Следующим этапом выделяют собственную печеночную артерию, а также её ветви. Выполняют пробное пережатие сосудов, после чего лигируют правую печеночную артерию. Выделяют и лигируют правую воротную вену. При наличии нижней и верхней ветви левой воротной вены по данным интраоперационного ультразвукового исследования без формирования общего ствола производят перевязку только нижней ветви, идущей к 4 В сегменту. Затем выделяют, пересекают и прошивают правую печеночную вену. При стандартной методике, когда производится перевязка ствола средней печеночной вены, граница разделения печени соответствует борозде пупочной вены на висцеральной поверхности печени и основанию серповидной связки на ее диафрагмальной поверхности. При данной методике линия разделения проходит на 5 мм от правого края средней печеночной вены, которая обязательно должна быть сохранена (рис. 10). Среднюю печеночную вену интрапаренхиматозно перевязывают и пересекают в 4-5 см от места ее вхождения в общий ствол с левой печеночной веной (рис. 11).

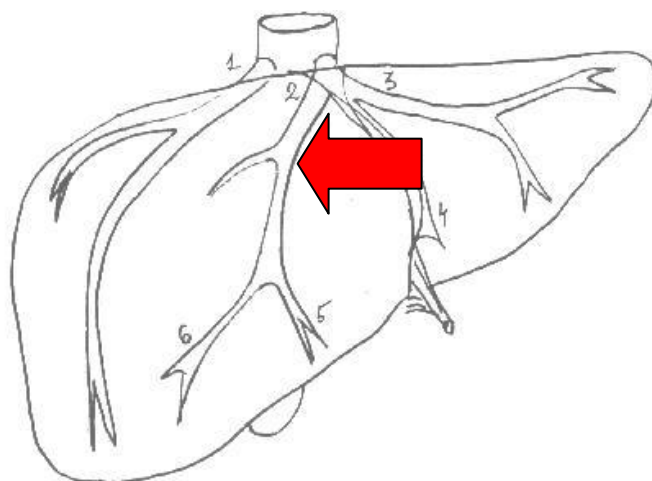


Рис. 10. Стрелкой указана граница лигирования средней печеночной вены.

С помощью ультразвукового исследования намечают проекцию средней печеночной вены, и размечают границы разделения печени. Рассекают паренхиму печени вдоль намеченной границы и выполняют правостороннюю гемигепатэктомию, расширенную за счет 4 В сегмента (рис. 11). В процессе разделения паренхимы печени перевязывают ветви от средней печеночной вены, а также ветви от левой воротной вены, идущие к данному сегменту.

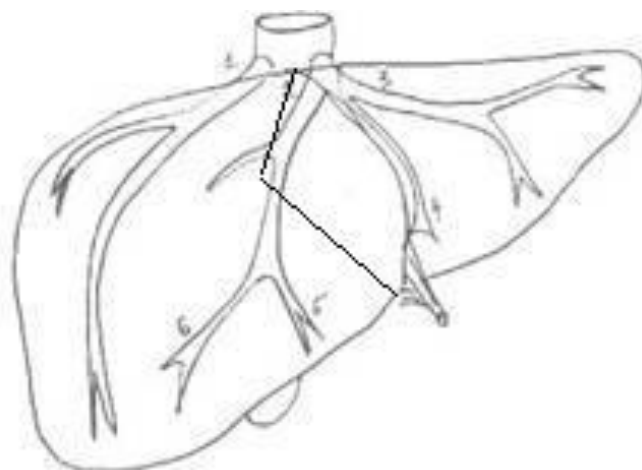


Рис. 11. Линия резекции печени с сохранением средней печеночной вены.

По данной методике оперировано 7 пациентов с опухолью Клацкина. Ишемических изменений IV A сегмента и последующих осложнений после операций не наблюдалось.

Данная методика позволяет сохранить дополнительно от 80 см³ до 150 см³ паренхимы печени по сравнению с традиционной расширенной гемигепатэктомией (рис. 12).

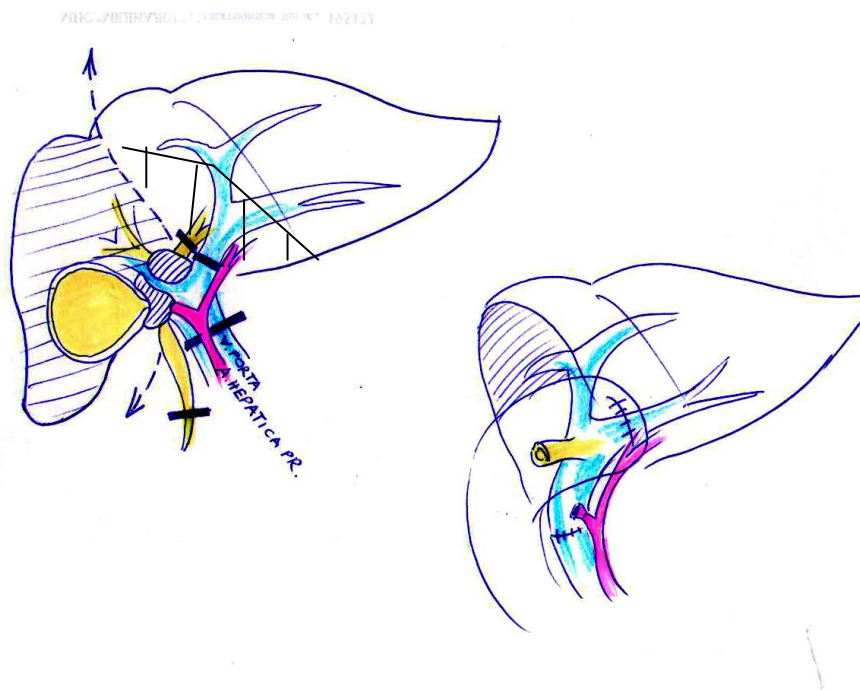


Рис. 12 Схематическое изображение опухолевого поражения и РПГГЭ с сохранением IV A сегмента, резекция желчных протоков, воротной вены.

Прогнозирование выживаемости после хирургического лечения

Для составления индивидуального прогноза у пациентов с опухолью Клацкина до и после хирургического лечения были разработаны многофакторные шкалы (получены 5 патентов).

Способ 1.

Для прогнозирования выживаемости использованы следующие факторы: стадия заболевания по TNM, резекция Sg I печени, тип по Bismuth-Corlette, степень дифференцировки опухолевых клеток, периневральная инвазия,

сосудистая инвазия, глубина инвазии, наличие опухолевых клеток в крае резекции (R).

Полученным значениям факторов были присвоены балльные оценки (табл. 16).

Таблица 16

Значения факторов риска

Фактор	Балльная значимость			
	0	1	2	3
Стадия TNM (I-IV)		I- IIIa	IIIb-IV	
Тип по Bismuth-Corlette		I-IIIb	IIIa	IV
Степень дифференцировки опухоли		Высокая	Умеренная	Низкая
Сосудистая инвазия		нет	есть	
Периневральная инвазия		нет	есть	
Край резекции (R)	R0	R1	R2	

Следует отметить, что балльная оценка зависит от уровня значимости показателя, т.е. чем больше баллов набирает фактор, тем вероятность плохого исхода повышается.

Прогностическая система представлена 3-х балльной шкалой оценки факторов прогноза. В зависимости от степени влияния каждого фактора ему присваивается соответствующее число баллов. Для подсчета количества баллов, соответствующих уровню влияния факторов риска, применяют следующую формулу расчета прогноза:

$$P = \frac{\sum F_i}{F_{\max}} * 100\%$$

где показатель P – прогноз выживаемости в послеоперационном периоде;

$\sum F_i$ - сумма балльной значимости каждого фактора.

F max – максимальное значение факторов риска (14 баллов).

При прогнозировании учитывают значение области прогноза (варианты 1, 2, 3) для ожидаемой общей выживаемости в отдаленном периоде, которые распределяются следующим образом:

- Р от 0 до 70% (вариант 1) – вероятность выживаемости более 2 лет;
- Р от 70% до 80% (вариант 2) – вероятность выживаемости 1-2 года включительно;
- Р более 80% (вариант 3) – вероятность выживаемости менее 1-го года.

Способ 2.

Для составления прогноза использованы следующие факторы: стадия заболевания по TNM, резекция SgI печени, край резекции (нерадикальная резекция), форма роста (экзофитная, эндофитная), степень дифференцировки клеток, поражение лимфоузлов, периневральная инвазия, сосудистая инвазия, лимфососудистая инвазия, прорастание в паренхиму печени, жировую клетчатку, полное прорастание стенки желчного протока, опухолевые клетки в крае резекции (R1).

Полученным значениям факторов были присвоены балльные оценки (табл. 17).

Значения факторов риска

Фактор	Балльная значимость фактора			
	0	1	2	4
Стадия TNM (I-IV)	I-II		III	IV
Край резекции	R0		R1	R2
Дифференцировка клеток опухоли	Высокая		Умеренная	Низкая
Форма роста	Экзофитный	Эндофитный		
Поражение л/у	нет		есть	
Сосудистая инвазия	нет		есть	
Лимфососудистая инвазия	нет		есть	
Периневральная инвазия	нет	есть		
Инвазия в жировую клетчатку	нет	есть		
Инвазия в печень	нет	есть		
Полная инвазия стенки желчного протока	нет	есть		

Прогностическая система представлена 4-х балльной шкалой оценки факторов прогноза. Для подсчета количества баллов, соответствующих уровню влияния факторов риска, применяют формулу:

$$P = \frac{\sum F_i}{F_{\max}} * 100\% , \text{ где}$$

P – прогноз общей выживаемости у больных воротной холангиокарциномой после хирургического вмешательства;

$\sum F_i$ – сумма балльной значимости каждого фактора, представленного в таблице;

F max – максимальное значение факторов риска (23 балла).

При прогнозировании учитывают значение области прогноза (варианты 1, 2, 3) для ожидаемой выживаемости у больных в отдаленном периоде, которые распределяются следующим образом:

- Р от 0 до 55% (вариант 1) – вероятность выживаемости более 2 лет;
- Р от 55% до 75% (вариант 2) – вероятность выживаемости 1-2 года включительно ;
- Р более 75% (вариант 3) – вероятность выживаемости менее 1-го года.

Способ 3.

Способ прогноза выживаемости предполагает выполнение расчета при помощи определения предложенных расширенных критериев радикальности операции. В частности, оценка проводится не только «положительного» края резекции, но и других параметров опухоли: микрососудистой и лимфососудистой инвазии, прорастания опухоли в паренхиму печени, в окружающую жировую клетчатку, периневральной инвазии, поражения лимфоузлов.

Для ее оценки были отобраны следующие морфологические параметры, которые представлены в таблице 18. Прогноз рассчитывается на основании количества положительных факторов.

Таблица 18

Критерии радикальности операции

Фактор	Результат
Микрососудистая инвазия	Есть/нет
Лимфососудистая инвазия	Есть/нет
Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока	Есть/нет
Инвазия в печень	Есть/нет
Периневральная инвазия	Есть/нет
Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	Есть/нет
Опухолевые клетки в лимфоузлах	Есть/нет

При прогнозировании учитывают значение новых критериев радикальности (варианты 1, 2, 3) для ожидаемой выживаемости у больных в отдаленном периоде, которые распределяются следующим образом:

- R 0-2 (вариант 1) – радикальные и условно-радикальные операции – R0 и R1 – выживаемость более 2 лет составляет 100%, менее 2 лет - 0%, то есть вероятно выживаемость более 2 лет;
- R +3-5 (вариант 2) нерадикальные операции R 1+ – выживаемость более 2 лет составляет 29%, от 1 года до 2 лет 71% - менее 1 года - 0%, то есть вероятно выживаемость от 1 до 2 лет;
- R +6-7 (вариант 3) нерадикальные операции R 1+ – продолжительность жизни более 2 лет составляет 0%, от 1 года до 2 лет - 17%, менее 1 года - 83%, то есть вероятно выживаемость менее 1 года.

Прогнозирование выживаемости до хирургического лечения

Способ 1.

Разработанная методика прогнозирования относится к выявлению пациентов с поздними стадиями, что позволяет избежать проведения им необоснованного оперативного вмешательства. Методика позволяет определить вероятность внепеченочного распространения опухоли (перитонеального канцероматоза) до проведения операции.

Для составления шкалы были использованы следующие предикторы стадия заболевания (по TNM), тип распространения опухоли по Bismuth-Corlette, метастатическое поражение регионарных и отдаленных лимфоузлов, инвазия печеночной артерии и воротной вены, наличие асцита по данным УЗИ и КТ, СЕА, СА 19-9, 125 и альфа-фетопротеин.

Стоит отметить, что при самостоятельной оценке каждый критерий является менее значимым, чем в едином комплексе.

Полученным значениям присваивают балльные оценки (табл. 19).

Таблица 19

Значения клинико-инструментальных параметров опухоли

Критерий	Балльная значимость			
	1	2	3	4
Стадия TNM (I-IV)	I-IIIa	IIIb-IV		
Поражение лимфоузлов ГДС по данным КТ	Нет	Есть		
Поражение отдаленных лимфоузлов по данным КТ		Нет		Есть
Поражение воротной вены по данным УЗИ и КТ	Нет	Унилобарное	Билобарное	Двустороннее с признаками нарушения кровотока в воротной вене по данным УЗИ
Наличие асцита по данным КТ	Нет			Есть

Способ диагностики представлен 4-х балльной шкалой оценки факторов. Для диагностики наличия карциноматоза брюшины (P) проводится подсчет количества баллов, соответствующих уровню влияния каждого клинико-инструментального критерия с применением следующей формулы:

$$P = \frac{\sum F_i}{F_{\max}} * 100\%$$

P – вероятность канцероматоза брюшины у больных воротной холангиокарциномой;

$\sum F_i$ – сумма балльной значимости каждого критерия, представленного в таблице;

F max – максимальное значение диагностических критериев опухоли (16 баллов);

При диагностике учитывают следующие варианты вероятности выявления перитонеального канцероматоза (варианты 1, 2, 3), которые распределяются следующим образом:

- Р от 0 до 75% (вариант 1) – вероятность наличия перитонеального канцероматоза составляет 0%;
- Р от 75% до 85% (вариант 2) – вероятность перитонеального канцероматоза составляет 60%;
- Р более 85% (вариант 3) – вероятность перитонеального канцероматоза составляет 100%.

Способ 2.

Для прогнозирования выживаемости использованы следующие предикторы: стадия заболевания по TNM, поражение лимфоузлов ГДС, дифференцировка опухолевых клеток, N-cadherin и COX 2.

Полученным значениям факторов были присвоены балльные оценки (табл. 20).

Таблица 20

Значения факторов риска

Фактор	Балльная значимость фактора				
	0	1	2	4	6
Стадия опухоли по TNM			I-II	III-IV	
Поражение лимфоузлов по данным КТ и МРТ	нет	есть			
Степень дифференцировки опухоли	Высокая		Умеренная	Низкая	
Экспрессия N-cadherin	нет		есть		
Уровень экспрессии COX - 2	нет		1 балл	2 балла	3 балла

Балльная оценка зависит от уровня значимости показателя, представленного выше, т.е. чем больше баллов набирает фактор, тем вероятность плохого исхода повышается.

Прогностическая система представлена 6-ти балльной шкалой оценки факторов прогноза. В зависимости от степени влияния каждого фактора ему присваивается соответствующее число баллов. Для подсчета количества баллов, соответствующих уровню влияния факторов риска, применяют следующую формулу расчета прогноза:

$$P = \frac{\sum F_i}{F_{\max}} * 100\%$$

где показатель P – прогноз общей выживаемости;

$\sum F_i$ – сумма балльной значимости каждого фактора, представленного в табл.5.17;

F max – максимальное значение факторов риска (17 баллов).

При прогнозировании учитывают значение области прогноза (варианты 1, 2, 3) для ожидаемой общей выживаемости в отдаленном периоде, которые распределяются следующим образом:

- P более 75% (вариант 1) – выживаемость менее 18 мес. (плохой прогноз) – 100%;
- P от 50-75% (вариант 2) – выживаемость от 18 мес. до 36 мес. (умеренный прогноз) - 100%;
- P менее 50% (вариант 3) выживаемость более 36 мес. (хороший прогноз) - 100%.

Тактика хирургического лечения с учетом индивидуального прогноза

На догоспитальном этапе была проведена не только оценка резектабельности опухоли, но и выполнена биопсия опухоли с последующей молекулярной диагностикой и составлением прогноза.

С учетом составленного индивидуального прогноза выделены следующие группы больных: первая группа – пациенты с резектабельной опухолью, но с плохим отдаленным прогнозом (выживаемость менее 18 месяцев). Таким больным на дооперационном этапе может быть показана химиолучевая или фотодинамическая терапия. Вторая группа – пациенты с резектабельной опухолью и прогнозируемой выживаемостью от 18 до 36 мес. В данном случае необходимо проведение внутривнутрипротоковой лучевой или фотодинамической терапии после операции. Третья группа включает в себя пациентов с хорошим отдаленным прогнозом (выживаемость более 36 месяцев). У этих больных может быть проведено только хирургическое лечение при подтверждении дооперационного прогноза радикальностью проведенной операции (рис. 13).



Рис. 13 Алгоритм хирургического лечения в зависимости от индивидуального прогноза

ВЫВОДЫ

1. Среди «клинических» факторов риска только стадия заболевания по TNM достоверно влияет на выживаемость пациентов. Среди «морфологических» факторов лимфососудистая инвазия и наличие клеток в крае резекции являются значимыми факторами риска. N-cadherin и COX2 имеют достоверные корреляционные связи с выживаемостью и могут служить маркерами опухолевой прогрессии.
2. Катетер-направленная биопсия является высокоточным методом диагностики и позволяет получить достаточное количество материала для проведения не только морфологического, но и иммуногистохимического исследования.
3. Выбор варианта резекции печени и желчных протоков зависит от типа и стадии заболевания. 5-летняя выживаемость при операциях с «негативным» краем резекции составляет 32%, при операциях с «положительным» краем не превышает 10%. Выбор право- или левосторонней гемигепатэктомии зависит от результатов интраоперационной биопсии краев желчного протока, а также «технических» возможностей выполнения резекции. Отдаленные результаты резекций печени и желчных протоков не зависят от резекции I сегмента печени, за исключением случаев опухолевой инвазии в него.
4. Радикальными операциями могут считаться только резекции печени и желчных протоков со статусом R0 (количество факторов риска R0, 100% 5-летняя выживаемость), к условно радикальным операциям относят резекции R1 (количество факторов риска R+1, R+2, 100% 5-летняя выживаемость), резекции со статусом R1+ (количество факторов R+3-7) являются нерадикальными с достоверным плохим прогнозом.
5. Индивидуальные прогностические шкалы основаны на комплексной оценке факторов риска с учетом значимости каждого из них. Диагностическая точность метода составляет 89,5%.

6. В связи с составлением прогноза в индивидуальном порядке возможен рациональный выбор варианта хирургического лечения, дифференциальный подход к отбору пациентов на операцию, что обеспечивает максимально эффективное лечение опухолей проксимальных желчных протоков.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Катетер-направленная биопсия применяется в сложных диагностических случаях, а также с целью молекулярного исследования с последующим составлением прогноза.
2. Новые критерии радикальности операции следует использовать для оценки отдаленных результатов хирургических вмешательств и последующего лечения.
3. Изолированные резекции желчных протоков целесообразно производить при I-II типах по Bismuth-Corlette (I-II стадиях по TNM), большие резекции печени и желчных протоков показаны при III-IV типах (III-IV стадиях). Выполнение интраоперационной биопсии краев желчного протока является обязательной манипуляцией. Резекция I сегмента печени выполняется только в случае факта подтверждения его инструментального и интраоперационного поражения.
4. Способ паренхимосохраняющей расширенной гемигепатэктомии можно применять у пациентов с небольшими функциональными резервами печени, что снижает риск развития пострезекционной печеночной недостаточности.
5. Новые прогностические системы следует использовать для дифференцированного подхода к тактике и выбору варианта хирургического лечения.
6. Пациентам с резектабельной опухолью, но с прогнозом выживаемости менее 1 года показано хирургическое лечение совместно с

неoadьювантной терапией. Пациентам с резектабельной опухолью и прогнозируемой выживаемостью от 1 до 2 лет показано хирургическое лечение совместно с адьювантной терапией. Пациентам с прогнозируемой выживаемостью более 2 лет может быть проведено только хирургическое лечение.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Факторы риска опухолей проксимальных желчных протоков / Жариков Ю.О., Коваленко Ю.А., Чжао А.В. // Альманах Института хирургии имени А.В.Вишневского. – 2015. – №2. – С.1569-1570.
2. Биомолекулярные факторы прогноза при опухоли Клацкина / Ю.О. Жариков, Ю.А. Коваленко, А.В. Чжао // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2016. – №5. – С.82-85.
3. Значение изучения клинико-патологических и молекулярных параметров опухоли в хирургическом лечении больных воротной холангиокарциномой/ Жариков Ю.О., Коваленко Ю.А. // Хирургия Узбекистана. – 2016. – №3. – С.21-22.
4. Отдаленные результаты хирургического лечения воротного холангиоцеллюлярного рака / Жариков Ю.О., Кожемякина В.В., Коваленко Ю.А., Чжао А.В. // Сборник научных трудов межведомственной научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической хирургии», Москва. – 2016 г. – С.114-117.
5. Хирургическое лечение и прогноз при воротной холангиокарциноме / Жариков Ю.О., Коваленко Ю.А., Чжао А.В. // Материалы XXIII Международного конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатобилиарной хирургии», Минск, Республика Беларусь. – 2016. – С.202-204.
6. Predictive scale model for hilar cholangiocarcinoma / Y. Kovalenko, // HPB. – 2016. – Vol. 18 (S1). – P. e303.

7. Surgery of hilar cholangiocarcinoma / Zhao A.V., Kovalenko Y. A., Zharikov Yu.O. // Abstracts. The 2nd Russian nationwide conference with international participation «New Technologies in surgery», Moscow. – 2016. – С.13.
8. Патент на изобретение №2617183. Способ прогнозирования общей выживаемости у больных опухолью Клатскина после хирургического лечения / Коваленко Ю.А., Жариков Ю.О., Олифир А.А., Чжао // заявл. 29.09.2016; опубл. 21.04.2017. – Бюл. №12.
9. Патент на изобретение №2625898. Способ дооперационной диагностики карциноматоза брюшины у больных воротной холангиокарциномой / Коваленко Ю.А., Жариков Ю.О., Олифир А.А. // заявл. 03.08.2016; опубл. 19.07.2017. – Бюл. №20.
10. Клинико-морфологические факторы прогноза при воротной холангиокарциноме / Жариков Ю.О., Коваленко Ю.А., Чжао А.В. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т.11. – №4. – С.497-501.
11. Клинико-патологические и молекулярные факторы прогноза воротной холангиокарциномы / Жариков Ю.О., Коваленко Ю.А., Чжао А.В. // Военно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 338. - №1. – С. 67-69.
12. Новые возможности ранней диагностики воротной холангиокарциномы с помощью катетера направленной биопсии TurboHawk / Коваленко Ю.А., Жариков Ю.О., Трифонов С.А., Калинин Д.В., Варава А.Б., Чжао А.В. // Практическая медицина. – 2017. – 6 (107). – С.55-59.
13. Клинико-патологические факторы и шкала прогноза при воротной холангиокарциноме / Жариков Ю.О., Коваленко Ю.А., Олифир А.А., Калинин Д.В., Чжао А.В. // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2017. – №1. – С.27-31.
14. Концептуальные аспекты хирургического лечения воротной холангиокарциномы / Коваленко Ю.А., Жариков Ю.О. // Анналы хирургической гепатологии. – 2017. – №4. – С.72-80.

15. Воротная холангиокарцинома: эпидемиология, принципы стадирования и аспекты биологии опухоли / Коваленко Ю.А., Жариков Ю.О. // Хирургия. Журнал имени Н.И.Пирогова. – 2017. – №11. – С.85-91.
16. Questions of hilar cholangiocarcinoma: radical operation and biology of tumor / Chzhao A.V., Zharikov Yu.O., Kovalenko Yu.A. // Высотехнологическая медицина. – 2017. – Т.4. – № 3. – С.54-55.
17. Роль адьювантной лекарственной терапии в комбинированном лечении холангиоцеллюлярного рака / Коваленко Ю.А., Кукеев И.А., Жариков Ю.О., Пайчадзе А.А. // Вопросы онкологии. – 2018. – Т.64. – №2. – С.171-177.
18. Патент на изобретение №2653637. Способ паренхимосохраняющей правосторонней расширенной гемигепатэктомии / Коваленко Ю.А., Жариков Ю.О., Чжао А.В. // заявл. 05.12.2017; опубл. 11.05.2018. – Бюл. №14.
19. Патент на изобретение №2653810. Способ определения выживаемости у больных воротной холангиокарциномой после хирургического лечения / Коваленко Ю.А., Олифир А.А. // заявл. 05.12.2017; опубл. 14.05.2018. – Бюл. №14.
20. Хирургическое лечение больных воротной холангиокарциномой: новые критерии радикальности операций и отдаленные результаты / Коваленко Ю.А., Жариков Ю.О., Вишневский В.А., Чжао А.В. // – Хирургия. Журнал имени Н.И.Пирогова. – 2018. – №8. – С.4-11.
21. Современные возможности прогнозирования отдаленных результатов хирургического лечения у больных опухолями проксимальных желчных протоков / Коваленко Ю.А., Жариков Ю.О., Кукеев И.А., Чугунов А.О., Чжао А.В. // Хирург. – 2018. - №5-6 (162). – С.30-38.
22. Патент на изобретение №2666208. Способ определения выживаемости у больных воротной холангиокарциномой / Коваленко Ю.А., Олифир А.А. // заявл. 02.04.2018; опубл. 06.09.2018. – Бюл. №25.

23. Прогностические факторы отдаленных результатов хирургического лечения воротной холангиокарциномы / Коваленко Ю.А., Жариков Ю.О., Кукеев И.А. Вишневский В.А., Чжао А.В. // Хирургия. Журнал имени Н.И.Пирогова. – 2018. – №10. – С.5-11.
24. Биопсия при воротной холангиокарциноме: диагностика и современные возможности создания предоперационной системы прогноза / Коваленко Ю.А., Олифир А.А., Пожарская А.А., Жариков Ю.О. // Современная медицина. – 2018. – №2 (10). – С.62-64.
25. The new criteria for radical surgical operation in the patients with hilar cholangiocarcinoma / Y. Kovalenko, Y. Zharikov, V. Vishnevsky and A. Zhao // – НРВ. – 2018. – 20 (S2). – S.332.
26. Прогнозирование отдаленных результатов хирургического лечения у больных воротной холангиокарциномой /Коваленко Ю.А. // Московский хирургический журнал. – 2018. – 3 (61). – С.51.
27. Прогноз выживаемости после хирургического лечения больных с воротной холангиокарциномой: разработка и внедрение прогностической шкалы / Коваленко Ю.А., Жариков Ю.О., Вишневский В.А., Чжао А.В. // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2018. – №1.- С.277-278.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ГГЭ – гемигепатэктомия

ГДС – гепатодуоденальная связка

S100P – белок теплового шока

Ki67 – фактор пролиферации

beta-cat – β -катенин

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

TIMP1 and 2 – тканевой ингибитор металлопротеиназ 1 и 2

MUC1 – муцин 1

MUC2 – муцин 2

MUC5AC – муцин 5 AC

СК7 – цитокератин 7

СОХ2 – циклооксигеназа 2

Mcl-1 – клетки миелоидного лейкоза 1

РГГЭ – расширенная гемигепатэктомия

ПГГЭ – правосторонняя гемигепатэктомия

ЛГГЭ – левосторонняя гемигепатэктомия

УЗИ – ультразвуковое исследование

КТ – компьютерная томография