

ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ХИРУРГИИ ИМЕНИ А.В. ВИШНЕВСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**КОВАЛЕНКО
ЮРИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ**

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

14.01.17 - хирургия

**ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Чжао Алексей Владимирович

Москва

2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Общие вопросы и распространенность заболевания	14
1.2. Морфологические аспекты и пути метастазирования	15
1.3. Биомолекулярные аспекты и микроstromальное окружение	19
1.4. Биопсия опухоли	23
1.5. Стадирование и прогностические системы в хирургическом лечении	24
1.6. Хирургическое лечение в центре хирургии им. А.В. Вишневского	28
1.7. Концептуальные аспекты хирургического лечения	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1. Характеристика пациентов с опухолями проксимальных желчных протоков	44
2.2. Катетер-направленная внутрипротоковая биопсия	51
2.3. Варианты резекций печени и желчных протоков	58
2.4. Статистическая обработка полученных результатов	62
ГЛАВА 3. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ	63
3.1. Влияние клинико-морфологических характеристик опухоли на отдаленные результаты хирургического лечения	63
3.2. Корреляционные связи между клинико-морфологическими характеристиками опухоли и отдаленными результатами хирургического лечения	70
3.3. Корреляционные связи между молекулярными характеристиками опухоли и отдаленными результатами хирургического лечения	79

ГЛАВА 4. КОНЦЕПЦИЯ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ	85
4.1. Катетер направленная биопсия опухоли	85
4.2. Анализ отдаленных результатов хирургического лечения	86
4.3. Расширенные критерии и классификация радикальности операций	97
4.4. Резектабельность с учетом индивидуального прогноза (ретро- и проспективная оценка отдаленных результатов)	102
4.5. Паренхимосохраняющие расширенные гемигепатэктомии (новый метод)	125
ГЛАВА 5. СИСТЕМЫ ПРОГНОЗА И АЛГОРИТМ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ	141
5.1. Прогнозирование общей выживаемости до хирургического лечения	141
5.2. Прогнозирование общей выживаемости после хирургического лечения	157
5.3 Тактика хирургического лечения с учетом индивидуального прогноза	167
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	180
ВЫВОДЫ	190
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	192
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	193
ПРИЛОЖЕНИЯ	220

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВХ	воротная холангиокарцинома
ГГЭ	гемигепатэктомия
ГДС	гепатодуоденальная связка
ИГХ	иммуногистохимия
л/у	лимфатические узлы
МикроМТС	микрометастазы
НБД	назобилиарное дренирование
РПГГЭ	расширенная правосторонняя гемигепатэктомия
ХЦР	холангиоцеллюлярный рак
ХК	холангиокарцинома
ЧЧХС	чрескожная чреспеченочная холангиостомия
ЧЧХГ	чрескожная чреспеченочная холангиография
ЭРХПГ	эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатиография
ЭМП	эпителиально-мезенхимальный переход
ADC	видимый коэффициент диффузии
AJCC	Американский комитет против рака
DWI	диффузионно-взвешенная последовательность
UICC	Международный противораковый союз
TGF- β	фактор роста опухоли
CK 19	цитокератин 19
CK 7	цитокератин 7
α -SMA	гладкомышечный актин
Ki67	фактор пролиферации
MUC1, 2 и 5AC	муцины 1, 2 и 5 AC
β -cat	β -катенин
TIMP1 и 2	тканевой ингибитор металлопротеиназ 1 и 2
COX2	циклооксигеназа 2

Mc1-1	клетки миелоидного лейкоза 1
S 100A4	белок теплового шока
EGF	эпидермальный фактор роста
p21	белок p21
p16	белок p16
EZH2	метилтрансфераза гистонов
VEGF-A, C, D, R3	сосудистые эндотелиальные факторы роста
HGF	фактор роста гепатоцитов
PDGF	фактор роста тромбоцитов
SDE-1	стромальный клеточный фактор 1
TNF- α	фактор некроза опухолей

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) является редкой формой рака и составляет 2-3% от всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта (Landis S.H. et al., 1998). 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 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, заболевание 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).

Благодаря новым техническим и компьютерным достижениям в хирургии печени, стало возможным выполнять большие резекции печени и желчных протоков у больных с распространением на крупные сосудисто-секреторные

структуры, низкими функциональными резервами, билобарным опухолевым поражением.

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; Вишневский 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 клиничко-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.

В настоящее время имеются лишь единичные линейные шкалы (номограммы) прогноза опухолей проксимальных желчных протоков. Наряду с этим, следует подчеркнуть, что они не позволяют в индивидуальном порядке прогнозировать отдаленные результаты хирургического лечения. Кроме того, имеются отдельные достаточно хорошо изученные факторы риска плохого

прогноза, которые учитываются в комплексном лечении в послеоперационном периоде.

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.

Таким образом, проблема хирургического лечения и прогнозирования опухолей проксимальных желчных протоков продолжает оставаться очень актуальной, требующей разрешения. Использование мультимодального подхода позволит персонализировать лечебную тактику и улучшить отдаленные результаты хирургического лечения у такой тяжелой категории больных как пациенты с опухолями проксимальных желчных протоков.

Цель работы

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 клинико-морфологическими, 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 клиничко-морфологических факторов на отдаленные результаты хирургического лечения, а также установлены их корреляционные связи с молекулярными факторами.
2. Впервые установлено, что катетер-направленная биопсия, как новый метод диагностики, 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 составления персонального прогноза заболевания.

Практическая значимость

1. Установленные новые факторы риска позволяют определять распространенность опухолевого процесса и на основании этого разрабатывать прогностические системы.
2. Катетер-направленная биопсия является высокоточным методом диагностики и вносит существенный вклад в раннее выявление и прогнозирование отдаленных результатов хирургического лечения.
3. Разработанная система оценки радикальности операции позволяет достоверно оценивать отдаленные результаты оперативного лечения.
4. Разработанный способ паренхимосохраняющей расширенной гемигепатэктомии позволяет проводить операции у пациентов с небольшими функциональными резервами печени, что снижает риск развития пострезекционной печеночной (патент на изобретение №2653637 от 11.05.2018).
5. Новые прогностические системы позволяют определять прогноз заболевания не только после оперативного вмешательства, но и до него.
6. 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.

Апробация работы

Материалы исследования доложены на:

- 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-я 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 России.

Публикация материалов исследования

По теме диссертационной работы опубликованы 16 научных работ в журналах, рекомендованных ВАК, в том числе получены 6 патентов на изобретение.

Объем и структура 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.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие вопросы и распространенность заболевания

Холангиокарцинома (ХК) является наиболее частой злокачественной и второй по частоте первичной опухолью печени после гепатоцеллюлярного рака [211]. Желчные протоки второго порядка служат местом разделения холангиокарцином на внутripеченочную форму и внепеченочную или воротную форму, а пузырный проток является границей, отделяющей эти два подтипа от дистальной формы рака. В структуре опухолей желчных протоков рак проксимальных протоков (хилярная, перихилярная форма, опухоль Клацкина) занимает половину всех случаев, в то время как внутripеченочная форма составляет всего 8% [36].

В последние десятилетие японские авторы предложили расширить термин «воротная холангиокарцинома» до определения «околоворотная холангиокарцинома» с учетом включения желчных протоков, расположенных между внутренними поверхностями левой и задней правой секторальной ветви воротной вены. По их мнению, такое определение более точно отражает данную проблему, поскольку учитываются топографические особенности зоны распространения опухоли [65]. Необходимо отметить, что одной из особенностей течения опухолевого процесса при воротной ХК является медленный рост опухоли, а также ее позднее метастазирование [24, 56, 101].

С 2011 года в Российской Федерации введена статистическая форма 35 (с 2016 г. форма 7), благодаря чему появилась новая отчетная рубрика: печень и внутripеченочные желчные протоки (частота составляет 5,6 на 100 000 тыс.). К сожалению, отдельно воротная ХК как нозология в этой форме не представлена [16].

Ежегодно в Западных странах и США выявляют 1-2 новых случаев опухоли Клацкина на 100 000 населения [29, 56, 68, 78, 182]. В то же время в

Юго-Восточной Азии распространенность ХК является самой высокой и составляет 113 на 100 000 у мужчин и 50 на 100 000 у женщин [185, 199]. В Японии и Израиле частота возникновения ХЦР составляет 5,5 и 7,3 на 100 тыс.

1.2 Морфологические аспекты и пути метастазирования

Более чем в 90% случаев опухоли внепеченочных желчных протоков представлены аденокарциномой [18]. Необходимо отметить, что аденокарциномы экспрессируют цитокератин СК7 и СК20, в связи с чем их принято относить к раку желчных протоков [11, 39].

В зависимости от количества желез внутри опухоли обычно разделяют на три формы дифференцировки клеток, причем, чем больше их сохраняется, тем выше степень дифференцировки. В низкодифференцированных опухолях процент желез может быть ничтожно мал, достигая 5%, в связи с чем такие клетки имеют высокий опухолевый потенциал и являются очень агрессивными [39, 44, 209].

В 2000 году японская группа ученых (Liver Cancer Study Group of Japan) разделила ХЦР на три макроскопических типа: узловой тип, который встречается в 15% случаев, инфильтративный тип, встречается у 80% случаев и внутрипротоковый тип - достаточно редкая форма (5%). Узловой или нодулярный тип представляет собой округлый узел, который не имеет фиброзной капсулы и располагается в паренхиме печени. Для него характерна экспансивная форма роста с четкими границами, без врастания в портальную триаду. Перидуктально-инфильтративный тип – прогностически неблагоприятная форма роста, с которой ассоциируется низкая резектабельность и выживаемость пациентов. В данном случае опухоль распространяется вдоль большого (главного) желчного протока, на своем пути прорастает окружающие структуры: сосуды, нервы, клетчатку, а также паренхиму печени. И наконец, внутрипротоковый тип напоминает собой полип, который обычно прорастает стенку крупного желчного протока и может

полностью его перекрывать. Такого типа опухоли, как правило, являются высокодифференцированными, и имеют благоприятный прогноз. Относительно мультицентрического поражения общего желчного протока, необходимо сказать, что оно встречается достаточно редко [11, 12, 87, 95, 115, 118].

Следует указать, что основным путем метастазирования рак желчных протоков является лимфогенный. При этом наиболее часто опухолевые клетки распространяются гепатодуоденальным путем, поражая в 25-50% случаев лимфатические узлы (л/у) этой области. Согласно общепринятой в мире классификации Японского общества гепатопанкреатобилиарных хирургов (2015 г.) лимфоузлы разделяют на 3 группы [127]. К первой группе относят лимфоузлы гепатодуоденальной связки (ГДС; 12 группа): регионарные л/у вокруг пузырного и общего желчных протоков, печеночной артерии и воротной вены, которые являются основной мишенью для метастазирования и подлежат обязательному удалению во время выполнения диссекции ГДС. Ко второй группе относят л/у вдоль левой желудочной артерии (7 группа), общей печеночной артерии (8 группа), а также л/у задней панкреатодуоденальной группы (13 группа). К отдаленным лимфатическим узлам или к третьей группе относят юкстарегинарные лимфатические узлы, в частности, такие как чревные (9 группа), верхние мезентериальные (14 группа) и л/у парааортальной зоны (16 группа). Поражение последней группы лимфоузлов обычно связано с низкой выживаемостью, и, по мнению японских хирургов, метастазы в парааортальные и экстраабдоминальные лимфоузлы является противопоказанием к оперативному лечению. Также возможны метастазы в лимфатические узлы средостения и шеи.

Мишенью для гематогенного метастазирования являются печень, легкие, яичники, почки и надпочечники [11, 12, 39, 115, 127]. В ряде случаев (до 10-25%) метастазы распространяются по брюшине.

При раке проксимальных желчных протоков специфическим путем распространения опухоли является периневральный, при этом происходит

инфильтрация опухолевыми клетками нервных волокон, проникновение их в периневрий через периневральные лимфатические сосуды. Инвазия наблюдается в 75-81% случаев, происходит достаточно рано, и различными авторами считается одним из неблагоприятных факторов прогноза. Следует отметить, что между периневральной инвазией и локализацией, размером опухоли, лимфатическими узлами не отмечается корреляции. В то же время, по-видимому, существует взаимосвязь между макро- и микроскопическим типом, а также глубиной инвазии. Как правило, микроскопически выявляют множественные островки пери- или интраневральной инвазии [33, 44, 158, 185, 215].

Считается, что глубина инвазии опухоли может быть фактором, с которым ассоциируется плохие отдаленные результаты хирургического лечения и неблагоприятный прогноз. Глубина инвазии обычно определяется как область самой глубокой инфильтрации от поверхности слизистой оболочки, т.е., другими словами, это расстояние от базальной пластинки нормального эпителия до опухолевых клеток, которые располагается на наибольшей глубине [56, 86].

В настоящее время все опухоли принято разделяют на 2 группы в зависимости от глубины ее инвазии: до и 5 мм и более 5 мм. В ряде исследований было показано, что увеличение глубины инвазии ассоциируется с увеличением вероятности появления метастазов в лимфоузлах, периневральной инвазии, а также поражением паренхимы печени. Глубина инвазии может рассматриваться как косвенный фактор, способствующий распространению опухолевых клеток. Наряду с этим отсутствуют доказательства того, что выживаемость пациентов связана с глубиной инвазии. Кроме того, следует отметить, что этот фактор не учитывается AJCC классификацией при стадировании опухолевого процесса [56, 86].

Следует отметить, что у 31-37% случаев наблюдается лимфатическая и венозная инвазия. В свою очередь значение лимфатической инвазии

недостаточно определено, различными морфологами ее оценка дается субъективно. Как правило, лимфатическая инвазия представлена скоплениями клеток вокруг опухолевых микроконгломератов [44].

Что касается лимфатических сосудов, то с определенной уверенностью можно сказать: лимфатические сосуды участвуют в формировании опухолевого микроокружения и способствуют распространению метастазов. Лимфогенезис регулируется теми же факторами, которые контролируют ангиогенез, однако его понимание остается совершенно неясным. Необходимо указать, что ряд авторов отмечает, что лимфатическая плотность коррелирует с продолжительностью жизни. Низкая плотность способствует лучшей выживаемости, в то время как высокая плотность связана с неблагоприятным прогнозом [21, 116, 194].

Определение метастазов в «опухоль-дренирующих» лимфатических узлах является первым этапом диссеминации опухолевого процесса и считается одним из наиболее важных факторов для индивидуального прогноза и поиска стратегии целевого лечения.

Как известно, исторически лимфатические сосуды считались «пассивными» участниками метастазирования опухоли, обеспечивая через свои каналы простое передвижение опухолевых клеток. Однако открытие нескольких ключевых лимфатико-молекулярных факторов, а также экспериментальные изучения лимфатической биологии *in vitro* и *in vivo* подтвердили большую роль лимфатической сети в распространении опухоли [52].

На примере холангиоцеллюлярного рака было показано значение микрососудистой и лимфатической плотности. Так, низкая 5-летняя выживаемость, высокая частота рецидива и наличие опухолевых клеток в лимфоузлах тесно связаны микрососудистой плотностью [195].

Важным моментом, который необходимо учитывать при оценке распространения опухолевого процесса является наличие или отсутствие

микрометастазов (микроМТС). Как правило, авторами рассматриваются наличие микрометастазов в лимфатических узлах. Причем в большинстве исследований под микроМТС понимают наличие опухолевых клеток, которые определяются только с помощью иммуногистохимического исследования. В то же время ряд авторов определяет границы диаметра микроМТС: от 0,5 мм до 2 мм диаметре [77, 198, 193].

1.3. Биомолекулярные аспекты и стромальное микроокружение

По мнению большинства авторов, понимание биомолекулярных аспектов холангиоцеллюлярного рака может быть главным толчком к персонализированному лечению [163, 206]. В то же время солидные опухоли трудно поддаются лечению современными методами. Данное обстоятельство объясняется наличием генетической гетерогенности между пациентами, а также быстрым развитием терапевтической устойчивости из-за опухолевой нестабильности [163].

В настоящее время достаточно хорошо изученным ключевым путем канцерогенеза и прогрессии холангиокарциномы является так называемый эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП). Последний характеризуется потерей холангиоцитами эпителиальных свойств и приобретением ими фенотипа типичного для мезенхимальных (эмбриональных) клеток. По причине ЭМП происходит дедифференциация опухолевых клеток, т.е. приобретение ими злокачественного фенотипа [141, 172, 196].

Основными факторами, определяющими процесс ЭМП являются фактор роста опухоли β (TGF- β), молекулы адгезии (E- и N – кадгерины, β -катенин), Snail, виментин, Veclin 1, CK19, α -SMA, фибронектин. TGF- β способствует переходу эпителиальных клеток в мезенхимальные с помощью Snail и виментина, что вызывает «кадгериновое выключение», т.е. переход от E- к N – кадгерину. Кроме того, от TGF- β зависит патоморфологические изменения клетки [27, 74, 116]. TGF- β и эпидермальный фактор роста (EGF) через ряд

действий приводят к транскрипции генов, исходом чего является усиление ЭМП [217]. Таким образом, при ЭМП происходит повышение экспрессии целого ряда молекулярных факторов: виментина, Snail, Slug, Twist, N-кадгерина и β -катенина.

Достаточно интересными представляются результаты работы Nitta T. и соавт. по изучению экспрессии E- и N-кадгеринов, а также белка теплового шока (S100A4). В ней отмечена связь уровня их экспрессии с отдаленными результатами хирургического лечения. Показано, что указанные маркеры являются независимыми прогностическими факторами, и могут использоваться для оценки эффективности адъювантной терапии. Однако следует отметить, что настоящее исследование было проведено без учета основных параметров опухоли и на примере дистальной ХК [141].

Биомаркер *Veclin 1* является ключевым регулятором аутофагии, т.е. процесса «самообновления», он обладает выраженным клинко-патологическим эффектом у больных ХК. Показано, что в случае наличия метастазов в регионарных лимфоузлах экспрессия этого маркера низкая, в то время как при отсутствии метастазов наблюдается высокая экспрессия. Также необходимо подчеркнуть, что проведенные исследования не выявили корреляции *Veclin 1* с типом ХК, сосудистой инвазией, гепатитом HBV этиологии, циррозом печени, холангиолитиазом и TNM стадией заболевания [63, 223, 208].

Среди маркеров, которые вовлечены в процесс метастазирования является белок *EZH2*, участвующий в подавлении активации опухолевых супрессоров, таких как p16, E-кадгерина и P21. В результате чего происходит усиление инвазивных свойств ХК. Кроме того, *EZH2* способствуют поддержанию «объема опухолевой массы», что может способствовать устойчивости опухоли к химиотерапии [152].

Известно, что ангиогенез является основным механизмом опухолевого развития и инвазии [1]. Объем неоваскуляризации в ХК достаточно небольшой

и гораздо меньше, чем в гепатоцеллюлярном раке [146]. В ряде современных исследований указываются на роль VEGF и VEGF-рецепторов в развитии ангиогенеза и пролиферации опухолевых клеток [25, 118]. В то же время следует отметить, что не наблюдается корреляции между опухолевой васкуляризацией и экспрессией VEGF-A [130]. Плохой прогноз, как правило, связан с лимфогенезом, что в свою очередь является фактором раннего метастазирования в региональные лимфоузлы. По данным Aishima S. и соавт. обилие перидуктальных лимфатических сосудов напрямую зависит от экспрессии VEGF-C, который секретируется опухолью [23]. Однако по мнению Morell C. M. и соавт. вышеуказанные заявления требуют детального изучения и часто носят спекулятивный характер [131].

В ряде исследований было показано, что ингибиторы, которые блокируют VEGF-C/VEGF-D/VEGFR3 потенциально могут подавлять лимфогенез, приводя к подавлению лимфогенного метастазирования [30, 187, 188].

Стромальное (опухолевое) микроокружение состоит из неопластических эпителиальных клеток, биологически сложной стромы, представленной разными типами стромальных клеток и внеклеточной матрицы [149]. В исследованиях на примере крысиной модели канцерогенеза показано, что стромальные клетки, в частности воспалительные и эндотелиальные клетки, фибробласты принимают активное участие в опухолевом росте, метастазировании и инвазии опухолевых клеток [32, 55, 147, 197].

Следует отметить, что стромальное микроокружение играет большую роль в развитии резистентности к радио- и химиотерапии, поскольку она напрямую зависит от взаимодействия опухолевых клеток и стромы [58, 180]. Кроме того, имеются доказательства, подтверждающие тот факт, что вышеуказанная интерактивность является двусторонней и достаточно динамичной. Неопластические клетки секретируют факторы, которые «вербуют» и активируют клетки микростромального окружения опухоли паракринным способом. В свою очередь активированные стромальные клетки

секретируют факторы во внеклеточный матрикс, который стимулирует или подавляет рост опухоли [148, 161, 169].

Пролиферация эндотелиальных клеток способствует формированию новых кровеносных сосудов, обеспечивающих питательными веществами опухоль, необходимыми для ее роста и распространения. Опухоль-ассоциированные фибробласты (миофибробласты) также могут стимулировать развитие кровеносных сосудов. Они выступают промоутером роста и инвазии опухоли. И наконец, следует отметить, что пролиферация эндотелиальных клеток лимфы, приводящих к увеличению плотности лимфатического сосуда, приводит к метастазированию опухоли [75, 113].

Опухоль-ассоциированный ангиогенез подтверждается при иммуногистохимическом исследовании увеличением микрососудистой и лимфатической плотности. У пациентов с повышенной микрососудистой плотностью наблюдается снижение 5-летней выживаемости, высокая частота рецидивов и увеличение частоты поражения лимфоузлов [195].

Как известно, основу стромы рака желчных протоков составляют опухоль-ассоциированные фибробласты [183]. Считается, что эти клетки посредством секреции таких сигнальных молекул как HGF, PDGF, SDF-1, tenascin-C, trombospondin-1 влияют на прогрессию рака желчных протоков [113, 221]. Кроме того, в исследованиях было показано, что увеличение α -гладкомышечного актина фибробластов коррелирует с уменьшением выживаемости и большими размерами опухоли в резецированной ЖК [53, 144].

Иммунные клетки, существующие в микросреде опухоли, в частности опухоль-ассоциированные макрофаги, защищают опухоль от токсического воздействия различных веществ [113]. Эти клетки обладают способностью секретировать про- или противовоспалительные вещества в зависимости от их активации [181]. Макрофаги, активированные TNF- α , проявляют противоопухолевую активность, вызывают деструкцию ткани опухоли и имеют, как известно, фенотип M1. Фенотип M2, характеризуемый запуском

регенерации ткани, ремоделированием и стимуляцией опухоли, запускается интерлейкином-4 [122].

1.4. Биопсия у пациентов опухолями проксимальных желчных протоков

С момента описания первой brush-цитологии Osnes и соавт. в 1975 году прошло более 40 лет, однако до настоящего времени она продолжает оставаться широко распространенной диагностической процедурой при ретроградном способе дренирования желчных протоков [150]. Вместе с тем чувствительность brush-цитологии в диагностике злокачественных желчных стриктур широко колеблется от 18% до 60%. Опухолевые клетки при этом выявляются в 43% - 81% случаев [5, 93, 117, 119, 142].

Образцы ткани для гистологического исследования могут быть получены из желчных стриктур при щипковой биопсии. Эта техника более трудоемкая, чем щеточная цитология и менее широко используется, но последняя обеспечивает наличие образца ткани, располагающегося глубже эпителия. Следовательно, можно заключить, что только морфологическое исследование позволяет выявить инвазию опухоли.

У больных со злокачественной желчной стриктурой диагностическая точность щипковой биопсии сравнительно выше, чем при brush-цитологии, и составляет 43% -81% [106, 155, 157, 160].

В то же время, необходимо подчеркнуть, что вышеприведенные исследования, изучающие диагностическую точность brush-цитологии и щипковой биопсии, выполнялись не у больных опухолью Клацкина. К тому же эти исследования были представлены неоднородными группами пациентов [210].

Наряду с этим по данным А. Weber с соавт. чувствительность brush-цитологии у пациентов с воротной ХК составляла 41,4%, а чувствительность щипковой биопсии – 53,4%. В случае сочетания brush-цитологии и щипковой

биопсии чувствительность в диагностике злокачественных желчных стриктур может достигать 60% [210].

В последнее время появились устройства для направленной катетерной атерэктомии – «TurboHawk» и «Silverhawk». Уже доказана высокая эффективность этих систем при восстановлении проходимости артерий нижних конечностей [218].

В 2011 году впервые данная система была применена у больных со стриктурами желчных протоков. В исследовании отмечено, что катетер направленная биопсия позволяет получить достаточный столбик ткани из зоны поражения, необходимый для полноценного гистологического исследования. Однако следует заметить, что изученная серия больных включают достаточно маленькую выборку, не более 10 пациентов и, безусловно, требует проведения дальнейшего изучения ее эффективности [17, 175].

1.5. Стадирование и прогностические системы в хирургическом лечении

В настоящее время хирургическое лечение ХК предполагает дооперационную оценку резектабельности опухоли [10, 18].

Стандартизация систем стадирования (прогностических систем) позволяет выработать единую тактику хирургического и химиолучевого лечения, как на дооперационном этапе, так и на послеоперационном. Следует отметить, что единая система стандартизации предусматривает разработку протоколов ведения больных по определенным правилам, отраженным в общепринятой классификации [65].

Определение стадийности должно основываться на желчном, сосудистом, печеночном, лимфатическом и внепеченочном распространении опухолевого процесса [201].

До сих пор основной проблемой неадекватного стадирования являются не всегда удовлетворительные результаты дооперационного инструментального

обследования, которое направлено на отбор потенциально резектабельных опухолей от нерезектабельных. Адекватная дооперационная оценка позволяет избегать ненужных операций, так как достичь приемлемой выживаемости можно только, если опухоль полностью удалена [201].

Для осуществления стадирования используются различные классификации: от классической Bismuth-Corlette, предложенной еще в 1975 году, до различных модификаций классификации UICC [62].

Наряду с этим вариант системы стадирования на дооперационном этапе еще не унифицирован [2, 50, 51, 54, 138, 207].

Как известно, классификация Bismuth-Corlette позволяет оценить местное распространение ХК по желчным протокам и дает возможность выбрать адекватный вариант резекции. Данная система стадирования основана на данных УЗИ, холангиографии, а также выявляемой макроскопической картине во время операции [9, 34, 35, 201]. Среди недостатков вышеуказанной классификации различными авторами отмечается отсутствие данных об инвазии сосудов печени и наличии метастазов, что, существенно, ограничивает ее прогностическую ценность [154, 187]. Что касается ее диагностической точности, то она достаточно низкая и составляет 48% [154].

Вместе с тем в историческом аспекте прогнозирование отдаленных результатов началось с вышеприведенной классификации Bismuth-Corlett. [35].

По своей частоте использования эта система стала своеобразным «золотым стандартом» при стадировании воротной ХК. В то же время, исходя из современных подходов к стадированию, она не может использоваться как шкала для дооперационного определения стадийности и прогнозирования резектабельности опухоли [62, 124, 184]. Так как по мнению большинства авторов критерии систем стадирования существенно изменились, а ее прогностическая точность является достаточно низкой [97, 219].

В 1998 году в Memorial Sloan Kettering Cancer Center предложили новую классификацию воротной ХК, в которой помимо оценки местного

распространения, детализируют объем опухоли, вовлечение воротной вены, а также атрофию долей печени. Наряду с этим классификация не лишена недостатков, поскольку она не учитывает наличие метастазов и вовлечение регионарных лимфатических узлов в опухолевый процесс [42, 84, 96].

Необходимо отметить, что на примере когорты пациентов, состоящей из 380 человек, авторами с помощью данной прогностической системы был изучен прогноз и резектабельность опухоли. Ими отмечено, что с увеличением клинической стадии T, снижается резектабельность. По мнению авторов, дооперационная прогностическая точность стадирования местного распространения опухоли составляет 86%. Тем не менее эта система стадирования не нашла широко применения ввиду ограниченных возможностей прогнозирования выживаемости [96, 124].

Американский противораковый комитет (American Joint Committee on Cancer (AJCC)) предложил новую классификацию, взяв за основу классификацию TNM. В настоящее время широко используется версия 7 издания 2010 года. Ниже приводится данная классификация:

Первичная опухоль (T):

Tx - Первичная опухоль не может быть оценена

T0 - Нет признаков первичной опухоли

Tis - Карцинома in situ

T1 - Опухоль ограничена желчным протоком с вовлечением в патологический процесс мышечного или фиброзного слоев

T2a - Опухоль распространяется за пределы стенки желчного протока на окружающую жировую клетчатку

T2b - Опухоль распространяется на прилежащую паренхиму печени

T3 - Опухоль распространяется на унилатеральные ветви портальной вены или печеночной артерии

T4 - Опухоль распространяется на: портальную вену или ее ветви билатерально; или общую печеночную артерию; или билатерально на ветви

желчного протока второго порядка; или унилатерально на ветви желчного протока второго порядка с вовлечением контралатеральных портальной вены или печеночной артерии.

Регионарные лимфатические узлы (N):

Nx - Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены

N0 - Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах

N1 - Метастазы в регионарных лимфатических узлах (включая лимфатические узлы, расположенные вдоль пузырного протока, общего желчного протока, печеночной артерии и портальной вены).

N2 - Метастазы в периаортальные, перикавальные, лимфоузлы верхней мезентериальной артерии и/или лимфоузлы чревной артерии

Отдаленные метастазы (M):

M0 - Нет отдаленных метастазов

M1 - Есть отдаленные метастазы

В зависимости от TNM выделяют 4 стадии, некоторые из них разбиваются на подгруппы. Процесс стадирования производится следующим образом:

Стадия 0 - Tis N0 M0

Стадия I - T1 N0 M0

Стадия II - T2a-b N0 M0

Стадия IIIA - T3 N0 M0

Стадия IIIB - T1-3 N1 M0

Стадия IVA - T4 N0-1 M0

Стадия IVB - Любая T Любая T N2 Любая N M0 [26].

Следует подчеркнуть, что в отличие от предыдущих классификаций комитет против рака оценивает инвазию сосудов (портальной вены и печеночной артерии), вовлечение регионарных и отдаленных лимфатических узлов, отдаленные метастазы, а также степень дифференцировки опухолевых клеток и наличие остаточной опухоли [59, 75, 189]. В то же время следует

отметить, что эта система стадирования основана на данных гистологического исследования, и известна как классификация «морфологического стадирования» (pTNM) [59, 68].

В 2011 году Deoliveira M.L. и соавт. на основе вышеупомянутых систем стадирования предложили новую простую и удобную классификацию. Последняя включает 9 параметров, каждый из которых обозначают определенной буквой. Среди факторов используют следующие: главные желчные протоки (оценка по Бисмуту), размер и форма роста опухоли, вовлечение воротной вены и печеночной артерии на более чем 180%, остаточный объем печени, фоновые заболевания печени, лимфатические узлы и отдаленные метастазы [59].

В 2015 году коллективом авторов из Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Нью-Йорк) и Academic Medical Center (Амстердам) была разработана новая система для прогнозирования опухолево-специфической выживаемости после хирургического лечения. Модель представлена как номограмма и на сайте Memorial Sloan Kettering Cancer Center (www.mskcc.org/nomograms) находится калькулятор, который позволяет проводить несложный расчет. Для составления прогноза авторами использованы три независимых прогностических фактора: поражение лимфатических узлов и количество, край резекции, включая дополнительную оценку края и степень дифференцировки опухоли. По мнению авторов, номограмма позволяет информировать пациентов об их прогнозе, принимать индивидуальное решение о назначении адекватной химиотерапии, а также проводить рандомизированные и контролируемые исследования [79].

1.6. Хирургическое лечение в центре хирургии им. А.В. Вишневого

Центр хирургии им. А.В. Вишневого является одним из ведущих научно-исследовательских медицинских центров и многопрофильных

хирургических учреждений в России. С момента своего основания и до настоящего времени в центре хирургии непрерывно ведутся фундаментальные исследования, внедряются в практику уникальные методы диагностики и лечения в области гепатобилиарной хирургии.

В течение почти 40 лет в центре хирургии проводятся самые сложные операции на печени и желчевыводящих путях, наиболее трудными из которых являются оперативные вмешательства при опухолях внепеченочных желчных протоков. Сегодня именно в Центре накоплен один из наибольших опытов в России и в Европе проведения операций при этом заболевании, что и послужило причиной написания этой подглавы.

В процессе развития хирургической помощи пациентам с опухолями проксимальных желчных протоков в центре хирургии можно выделить два периода. Следует отметить, что деление на периоды носить условный характер и продиктовано новым подходом к решению проблемы по мере накопления опыта и освещения ее в литературе. Первый период (период с 1979 по 2003 гг.) не вошел в настоящее исследование; ниже он кратко будет рассмотрен с точки зрения исторического развития.

В России одним из первых такую операцию провел проф. В.А. Вишневский в конце 1970 гг. Операция заключалась в резекции конfluence желчных протоков с опухолью при ШВ типе по Бисмуту с последующим формированием гепатикоеноанастомоза по Ру. Следует отметить, что этот период охарактеризовался как этап становления или поиска возможностей использования хирургических технологий, определения показаний и противопоказаний к различным вариантам резекций в области гепатобилиарной хирургии. Наряду с этим шло осмысление роли морфологических и молекулярно-генетических факторов, определяющих развитие опухолевой прогрессии, определение типов роста и микроскопической картины этих типов. В результате исследований отмечено, что опухоль Клацкина имеет хорошо выраженный фибробластический ряд, и

сопровождается медленным ростом и поздним метастазированием. В то же время обращает на себя внимание наличие местной инвазии опухоли в паренхиму печени и структурные элементы гепатодуоденальной связки уже на ранней стадии заболевания.

В начальный период работы показания к большим резекциям (гемигепатэктомии) печени и желчных протоков были очень ограничены и считались: наличие унилобарных метастазов у пациента, тип III A или B по Bismuth-Corlette и/или абсцедирование этой доли. Резекция I сегмента печени выполнялась крайне редко. У ряда пациентов в случае выполнения изолированной резекции желчных протоков производилась атипичная резекция IV сегмента с целью обеспечения адекватного доступа к желчным протокам. При IV типе по Bismuth-Corlette операции ограничивались «реканализацией» желчных протоков с последующим их наружным дренированием. Данный вариант операции считался паллиативным вмешательством, и преимущественно проводился до 1990 года.

Следует подчеркнуть, что среди операций, которые проводились в первом периоде, преимущественно выполнялись резекции желчных протоков с конfluenceм без резекции печени. Основным вариантом радикальной операции при I и II типах по Bismuth-Corlette являлась изолированная резекция желчных протоков с опухолью и формированием гепатикоеюноанастомоза.

Обращает внимание, что на тот период пациенты с I и II типом составляли 30% от общего числа оперированных больных. По-видимому, такое большое количество пациентов с данным типом связано с особенностями морфологического исследования, на основании которого была определена опухоль проксимальных желчных протоков (преимущественно в период с 1979 по 2000 гг.). В настоящее время процент I и II типов небольшой и находится в пределах 5%.

При стратификации пациентов в зависимости от стадии заболевания и типов распределения по Bismuth-Corlette в первый период наблюдалась

следующая картина: I стадия встречалась очень редко и, как правило, являлись диагностической находкой. Наиболее часто встречалась II стадия. В то же время III и IV типы наблюдались только у ряда пациентов и ассоциировались с неблагоприятным исходом.

Таким образом, в период становления изолированная резекция общего желчного протока с последующим формированием гепатикоеюноанастомоза выполнялась не только при I II типах, но и при IIIA и B типах локализации опухоли, и считалась радикальным вариантом хирургического лечения.

Второй период ознаменовался пониманием того, что опухоль Клацкина не является «местным» опухолевым процессом, а носит региональное распространение с инфильтративным ростом вдоль желчных протоков, захватывая лимфатические, сосудистые, нервные структуры, а также жировую клетчатку, окружающую протоки, и наконец, паренхиму печени. В связи с чем, этот период (начинается с 2004 года) связан со значительным увеличением количества больших резекций печени с желчными протоками по сравнению с изолированными резекциями желчных протоков. Как было отмечено выше, подавляющее большинство изолированных резекций (95%) выполнялось в первый период, и соотношение вышеуказанных вариантов резекций изменилось примерно к 2:1, т.е. 67% резекций печени с желчными протоками и 37% резекций только желчных протоков. После 2003 года изолированная резекция желчных протоков выполнялась исключительно при I и II типах и, соответственно при I, II стадиях заболевания. Важно отметить, что такой вариант операции был проведен только в 2 случаях.

Начиная с 2011 года при выполнении расширенной резекции печени с резекцией желчных протоков, обязательной опцией хирургического лечения считается срочная интраоперационная биопсия краев желчных протоков с последующим морфологическим исследованием. В зависимости от его результатов выполнялась левосторонняя или правосторонняя гемигепатэктомия (расширенная гемигепатэктомия). Также почти в половине случаев

выполнялась резекция I сегмента, что было направлено на улучшение радикальности операции.

Следует отметить, что благодаря комплексному статистическому анализу морфологических факторов, удалось определить достоверные критерии радикальности операции.

С 2014 года для верификации диагноза, оценки распространения опухолевого процесса и составления прогноза заболевания выполнялась внутрипротоковая биопсия с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием (для написания данного раздела использовались архивные материалы Центра хирургии им. А.В. Вишневского).

1.7. Концептуальные аспекты хирургического лечения

Радикальное хирургическое лечение является единственным вариантом лечения, позволяющим улучшить отдаленные результаты [6, 165, 214]. При этом медиана общей выживаемости варьирует в пределах 16-40 месяцев, 5-летняя выживаемость составляет 11-40% [72, 87, 89, 162, 171, 173]. Показатель безрецидивной выживаемости у пациентов с R0 резекцией находится в пределах 12 - 20 мес. [87, 91, 124, 173]. Частота рецидива после хирургического лечения наблюдается в 50%-75% случаев [90, 94, 108]. Медиана рецидива колеблется от 12 до 43 мес. [82, 90, 94].

В настоящее время основной стратегией хирургического лечения ВХ является R0 резекция опухоли желчных протоков и печени [89]. По мнению ведущих специалистов, такой вариант хирургического вмешательства с «en bloc» резекцией хвостатой доли является неременным условием проведения операции, поскольку желчные протоки первого сегмента впадают в непосредственной близости к конфлюэнсу долевых протоков. С учетом данной анатомической особенности желчеоттока из хвостовой доли микроинвазия опухоли в указанные протоки происходит достаточно часто [14, 65, 137, 139]

Очевидно, что такой достаточно жесткий подход к хирургическому лечению продиктован тем условием, что радикальность операции как наиболее важный предиктор, определяющий отдаленную выживаемость, оценивается морфологическим исследованием: удалена ли была опухоль полностью или нет [84, 166].

Следует отметить, что в свете вышесказанного резекция R0 является тем единственным фактором, на который может повлиять хирург. Таким образом, основная цель хирургического вмешательства состоит в том, чтобы достигнуть резекции R0 [92].

Нельзя не обратить внимание на то, что в нескольких исследованиях показано, что отдаленная выживаемость в зависимости от резекции R0 или R1 существенно не отличалась [110, 151, 176]. Вместе с тем возникают сомнения в правомочности такого заключения, так как в представленных работах резекции R1, скорее всего, по ошибке были отнесены к резекциям R0. Подтверждением этому может быть отсутствие в вышеуказанных исследованиях указания на ширину края резекции [214].

Необходимо отметить, что вопрос края резекции желчного протока был хорошо изучен в работе Endo и соавт., опубликованной в «Анналах хирургической онкологии» в 2008 году. Авторы разделили всех оперированных пациентов на две группы в зависимости от ширины отступа края резекции. Из всех пациентов с узким краем резекции желчного протока R0 (менее 5 мм), определенным во время операции, только в 60% случаях последний ассоциировался с лучшей опухоль-специфической выживаемостью по сравнению с пациентами с резекцией R1. В то время как в группе пациентов с широким краем резекции результаты были значительно лучше, чем в группе пациентов с узким краем [69].

Точно такие же результаты были получены Seyama и соавт.; авторы определили, что пациенты с краем резекции без опухоли 5 мм привели к значительно лучшей опухоль-специфической выживаемости, чем пациенты с

краем меньше чем 5 мм. Однако не было никакого различия между общей выживаемостью пациентов после резекции R0 с теми, у кого был узкий край (менее 5 мм) или теми, кому выполнена резекция R1 [176]. Исходя из этого, можно заключить, что чем шире и больше край резекции, тем менее вероятно, что в нем будут найдены опухолевые клетки [67].

Следует подчеркнуть, что часто трудно достигнуть широкого резекционного края для достижения лечебного эффекта. Во-первых, потому что опухоль расположена в воротах печени, окруженных жизненно важными структурами. Во-вторых, достаточно трудно определить точную длину и ширину микроскопического протяжения опухоли на дооперационном этапе и даже во время операции. Так как биологическая природа ХК такова, что микроскопическое распространение опухоли вдоль желчного протока глубже, чем видимые макроскопические границы первичной опухолевой массы [4, 214].

При морфологическом исследовании 62 образцов резецированной опухоли ВК Sakamoto и соавт. нашли, что рецидив в области билиодигестивного анастомоза никогда не возникал у пациентов, у которых край резекции был больше, чем 5 мм. Также авторами продемонстрировано, что степень инвазии опухоли вдоль протоков в проксимальном направлении колебалась от 0,6 до 18,8 мм, распространяясь на подслизистый слой [170]. Что касается ширины распространения, то она была в пределах 31-52 мм [67, 170].

Анализ гистологического исследования замороженных срезов края проксимальных желчных протоков показал, что у 9% пациентов наблюдается ложноотрицательный результат. Среди пациентов, у которых во время операции определен отрицательный край резекции, только в 60% случаев край можно считать достаточно широким, с которым ассоциируется опухоль-специфическая выживаемость [69].

Следует отметить, что точность, чувствительность и специфичность интраоперационной заморозки срезов опухолевой ткани составляет 56,5%, 75%, и 46,7%, соответственно [121, 145].

По данным ведущих хирургических центров частота положительных краев резекции у пациентов, которым была выполнена резекция печени и желчных протоков в радикальном варианте, колеблется от 64,6 до 88,2% [57, 89, 105, 110, 112, 114].

В случае получения во время операции положительного края резекции с помощью замороженных срезов дальнейшая резекция рекомендуется, если технически возможно достичь полного удаления опухоли [35, 84, 166]. Однако резекция желчного протока в проксимальном направлении может быть технически трудной вследствие распространения опухолевого процесса на жизненно важные структуры и смежную паренхиму печени [174, 179, 220].

В то же время не каждый пациент, которому была выполнена резекция R1, может быть подвергнут дальнейшей резекции [69, 179].

Для опухолей без признаков распространенной инвазии, которые в дальнейшем могут быть повторно резецированы во время операции, в 54 - 83% можно достичь резекции R0. Наряду с этим отсутствуют доказательства эффективности повторной резекции проксимального края желчного протока. До настоящего времени этот вопрос остается спорным и предметом оживленной дискуссии, поскольку в целом ряде исследований было показано, что дополнительная резекция не способствует улучшению выживаемости [69, 110, 166, 179].

Вместе с тем японские авторы Y. Shingu и др. полагают, что данное обстоятельство может быть связано с ограниченной длиной края резекции (меньше чем 5 мм) [179].

Ribero и соавт. в своем исследовании показали, что в 15 случаях из 18 им удалось достичь отрицательного края резекции. Они продемонстрировали, что не только выживаемость этих пациентов, у которых была выполнена дополнительная резекция R0, но и частота развития местного рецидива, были схожи с выживаемостью и частотой рецидива тех пациентов, которым

выполнена исходно резекция R0. В то же время авторы не сообщили длину края резекции желчного протока [166].

Таким образом, квинтэссенцией дополнительной резекции является достижение широкого края резекции без опухолевых клеток, что обеспечивает радикальность хирургического лечения у пациентов с удовлетворительными функциональными резервами печени [179].

Радикальная операция включает в себя резекцию общего печеночного протока с конfluenceм, гемигепатэктомией или расширенной гемигепатэктомией. Стратегия хирургического лечения определяется локализацией опухоли согласно классификации Bismuth-Corlett, а также распространенностью местного опухолевого процесса. В случае наличия небольшой опухоли (I, реже II тип) она резецируется вместе с IV сегментом печени [28, 35, 37].

Данная стратегия продиктована тем, что опухолевые клетки ВХ склонны проникать вдоль стенки общего желчного протока и распространяться на окружающие жизненно важные структуры, а также смежную паренхиму печени, потому что конfluence желчных протоков имеет тонкие стенки, и эта особенность является весьма важной в онкологическом аспекте. В связи с этим ВХ рассматривается не столько локальное опухолевое поражение, а сколько региональное [31, 38].

Между тем ряд авторов относит резекцию протоков с резекцией только IV сегмента к резекции R1, поскольку основной целью «агрессивного» хирургического подхода является достижение статуса резекции R0 [3, 48]. Так как концепция резекции желчных протоков с большой резекцией печени основана на наличии положительной корреляции между таким вариантом операции и отрицательным краем резекции [43, 90, 142, 203, 168].

Таким образом, до настоящего время вопрос выбора большой резекции печени или частичной (резекции IV сегмента) для I и II типов находится в поле зрения широкой дискуссии. Несмотря на представленные доказательства

выполнения большой резекции печени, достаточно много исследователей рассматривают вариант частичной резекции приемлемым для достижения статуса радикальной резекции [49, 57, 85, 104, 177, 212], особенно для I типа [57, 112, 186, 192].

Следует заметить, что в вышеуказанных исследованиях недостаточно представлены подробные данные о резекции желчных протоков с большой резекцией печени при I или II типе. В свою очередь это обстоятельство существенно затрудняет получение точной информации о классификации ВХ, и часто делает невозможной объективную оценку ее отдаленным результатам [100].

В этой связи интересным представляется исследование Икеуата и соавт., в котором они сравнили выживаемость в зависимости от наличия узловой/инфильтративной или внутрипротоковой формы ВХ по данным предоперационной холангиографии. Авторы сделали вывод, что резекция желчных протоков с большой резекцией печени должна выполняться при узловой или инфильтративной форме, в то время как при внутрипротоковой – возможна резекция протоков с частичной резекцией печени [90].

Необходимо отметить, что значение опухолевого поражения I сегмента (хвостатой доли) в лечении ВХ не было полностью оценено еще в течение последних двух десятилетий. Данное обстоятельство объясняется тем, что I сегмент расположен глубоко в печени между нижней полой веной и воротами печени, представляя собой значительные технические трудности для его резекции. Кроме того, удаление I сегмента на фоне больших резекций печени может быть сопряжено с развитием пострезекционной печеночной недостаточности. Данной стратегии придерживаются некоторые хирурги, не считая такую резекцию стандартной процедурой [28, 81]. Так, по данным S. Bengmark и соавт. резекция R0 была достигнута только в 18.2% пациентов [31].

Анатомическая общность желчных протоков между I сегментом и общим желчным протоком, вовлеченным в опухолевый процесс, была хорошо изучена Mizumoto и соавт. еще в 1986 году [129]. ВХ имеет высокую вероятность вовлекать желчные протоки и непосредственно инфильтрировать паренхиму I сегмента [76, 139, 143].

Следует обратить внимание, что за период с 2006-2014 гг. в мире было выполнено 3447 резекций I сегмента у 4577 пациентов. В двух исследованиях была отмечена особенная роль стандартной резекции I сегмента при III и IV типах, поскольку с ней ассоциировалась лучшая отдаленная выживаемость по сравнению без таковой [47, 105].

Что касается рутинной резекции I сегмента при I и II типах, то ее роль в настоящее время считается сомнительной [214].

В 1990 году Y. Nimura и соавт. сообщили, что в 98% случаев при гистологическом исследовании препаратов I сегмента были найдены опухолевые клетки [139]. В то же время ряд авторов сообщили, что вовлечение в опухолевый процесс I сегмента наблюдается только в $32.4 \pm 7.1\%$ [64, 142, 143, 190].

До настоящего времени вопрос выбора адекватного объема резекции печени для достижения статуса резекции R0 активно обсуждается. Считается, что «агрессивный» подход позволяет удалять большой объем печени, включая гемигепатэктомию и расширенную гемигепатэктомию. Этот вариант резекции широко используется как операция выбора, особенно у пациентов с распространенным опухолевым процессом [7, 19, 98, 158, 164, 212], поскольку обширная резекция печени позволяет получить широкий и отрицательный край резекции [134, 177].

В то же время после большой резекции остается небольшая часть печени, что способствует высокой частоте развития печеночной недостаточности и летальности [61, 140, 159].

Наряду с этим Kawasaki и соавт. показали, что при больших резекциях печени низкие показатели смертности (1.3%) напрямую ассоциируются с адекватным предоперационным дренированием желчных протоков и портоэмболизацией [100]. Однако преимущества дренирования желчных протоков и портоэмболизация признаются не всеми хирургами, также отсутствуют единые показания к этим вмешательствам [49, 73, 100, 205]. Более того, портоэмболизация может выступать пусковым фактором быстрого роста опухоли, способствовать распространению опухолевого процесса и появлению метастазов [49].

Следует отметить, что в конце XX века японские хирурги Nimura и Miyazaki начали активно выполнять малые центральные резекции печени у тщательно отобранных пациентов, чтобы сохранить как можно больше объема функционирующей паренхимы печени [125, 139]. Центральная резекция печени включает резекцию I и IV (IVB) сегментов, I, IV (IVB) и V или I, IV (IVB), V и VIII сегментов печени.

Концепция малой центральной резекции основана на том что, во-первых, большой объем паренхимы печени, который удаляется во время обширной резекции печени, как правило, свободен от опухоли, и печень не должна обязательно резецироваться. Во-вторых, на основе трехмерного изображения опухоли, имеющей центральное расположение в печени, целью радикальной резекции является адекватная резекция конfluence желчных протоков со смежной паренхимой печени. Обычно резекция I, IV (IVB) и V сегментов соответствует этому принципу. При необходимости объем резекции печени может быть расширен за счет частичной резекции VI, VII и VIII сегментов. Следовательно, можно сделать вывод, что малая центральная резекция печени может быть выполнена у больных с I, II, IIIa и IIIb типом по Бисмуту [46] и возможно даже с IV типом [192].

В-третьих, несмотря на устоявшееся мнение относительно того, что малая центральная резекция печени снижает радикальность операции, японские

хирурги четко показали, что у специально отобранных пациентов радикальность и выживаемость сопоставимы с таковыми при большой резекции печени [125, 133, 177]. Так, 5-летняя выживаемость при малых резекциях может достигать 34% [46].

Следует отметить, что выполнение малой центральной резекции печени с достижением статуса R0 возможно в случае точной предоперационной анатомической оценки билиарного дерева и опухолевого распространения [125, 204]. Дилемма между большой резекцией печени с высоким риском развития пострезекционной печеночной недостаточности и малой центральной резекцией печени с высоким риском получения положительного края резекции может быть разрешена с помощью визуализационных методов и создания 3D-реконструкции на дооперационном этапе [70].

Принято считать, что основным ограничением для применения малой центральной резекции печени является ее техническая трудность выполнения, а также последующее формирование билиодигестивного анастомоза [46].

Таким образом, вышеуказанные концепции ограничены ретроспективными исследованиями, а выбор хирургической стратегии зависит от оперирующего хирурга [204].

В последние годы стала широко использоваться модифицированная методика расширенной гемигепатэктомии, которая направлена на уменьшение удаления количества функциональной паренхимы печени, позволяющая достичь R0 статуса в 92% случаев. В этой новой концепции сегмент IVA сохраняется при правосторонней расширенной гемигепатэктомии, в случае левосторонней расширенной гемигепатэктомии выполняется резекция с сохранением передней части VIII сегмента с его желчным протоком. Авторы этой концепции предлагают применять центральную резекцию печени как альтернативу расширенной правосторонней гемигепатэктомии при IIIA и IV типах, когда опухолевая инфильтрация не распространяется на желчные протоки 6 и 7 сегментов и правую печеночную артерию [204].

Выбор право- или левосторонней гемигепатэктомии определяется преобладанием места опухолевого поражения желчных протоков. Правосторонняя гемигепатэктомия выполняется при III A или IV типе, когда опухоль преимущественно располагается в правом печеночном протоке [100, 102, 132]. При наличии III B или IV типа с преимущественным поражением левого протока выполняется левосторонняя гемигепатэктомия. [100, 102, 132].

Принято считать, что правосторонняя гемигепатэктомия выполняется гораздо чаще, чем левосторонняя. Это связано с тем, что, во-первых, внепеченочная часть левого печеночного протока более длиннее, чем правого протока и, соответственно, расстояние от конfluence до места деления на сегментарные протоки больше в левой доле. Во-вторых, конfluence находится на правой стороне ворот печени. В-третьих, правая печеночная артерия обычно проходит позади общего печеночного протока, и вероятность ее вовлечения в опухолевый процесс достаточно велика. В-четвертых, левая воротная вена длиннее, чем правая воротная вена. Наконец, имеются и другие анатомические особенности, которые могут сделать небезопасной левостороннюю гемигепатэктомию [200].

Следует отметить, что благодаря вышеперечисленным особенностям при правосторонней гемигепатэктомии, возможно выполнять резекцию «en-bloc» общего печеночного протока с конfluenceм и окружающих его структур [71, 103, 222].

Методика «en-bloc» была предложена Neuhaus и соавт., она включает одномоментную резекцию внепеченочных желчных протоков, бифуркации воротной вены, правой печеночной артерии с резекцией I, IV -VIII сегментов печени. Авторы показали превосходство данной методики над традиционной методикой с точки зрения онкологических принципов [137].

В то же время M. Nagino и соавт. считают, что концепция, согласно которой анатомические особенности, определяющие преобладание частоты правосторонней над левосторонней гемигепатэктомией не имеет под собой

доказательств и в своей практике методику «no-touch technique» не применяют. Наряду с этим авторы полагают, что использование «агрессивной» хирургии (расширенная гемигепатэктомия с резекцией сосудов, панкреатодуоденальной резекцией, региональной лимфаденэктомией (л/у 12, 13 и 8 групп) позволяет достичь радикальности почти в 80% случаев [133, 167].

Показанием к сосудистой резекции является подозрение во время операции на опухолевую инвазию сосудов [6, 83, 111, 126, 167], выявление тесного контакта опухоли с сосудами во время диссекции [104, 105], а также стандартная резекция воротной вены при использовании методики «en-bloc» [57].

Необходимо обратить внимание, что резекция печеночной артерии и ее реконструкция должна быть выполнена с осторожностью, поскольку она может привести к развитию осложнений и летальности без увеличения отдаленной выживаемости [20].

На основании трех мета-анализов было сделано заключение, что резекция воротной вены не влияет на послеоперационную летальность [20, 45, 213]. В то же время пациенты, у которых выполнялась резекция воротной вены имели более низкий показатель 5-летней выживаемости. По-видимому, это связано с более поздней стадией заболевания (T3 и T4) [20, 57, 213].

Вместе с тем М. Nagino и соавт. показали, что в 35,9% случаев имеется опухолевая инвазия воротной вены и при ее резекции результаты не отличаются от таковых без инвазии [133].

Следует обратить внимание, что морфологически подтвержденный статус края резекции является более значимым, чем опухолевая инвазия в воротную вену, поскольку с ним напрямую ассоциируется отдаленная выживаемость [57]. Кроме того, резекция воротной вены с целью достижения статуса R0 все еще остается спорным вопросом [20, 45, 213]. Концептуально резекция воротной вены дает шанс пациентам с T3 и T4 стадией достигнуть лучшей радикальности

операции. Поэтому, когда имеется подозрение на опухолевую инвазию воротной вены, ее резекция должна быть выполнена [57].

По данным литературы частота вовлечения воротной вены в опухолевый процесс варьирует в пределах от 22 до 100% [8, 9, 66, 57, 83, 103, 135, 136, 191]. Такой разброс показателей указывает, что достаточно трудно определить фактический статус сосудистой инвазии до операции или во время нее. Поэтому преимущества стандартной резекции воротной вены требуют новых доказательств [20, 92, 109].

Принято считать, что критериями нерезектабельности являются двусторонняя инвазия секторальных желчных протоков, вовлечение конfluence воротной вены и ее ветвей, двусторонняя инвазия печеночных артерий и конfluence воротной вены, унилобарное поражение печеночной артерии с подтвержденной распространенной контралатеральной инвазией печеночного протока [15, 120, 107 153]. Также противопоказанием к операции могут быть билобарные метастазы в печень, отдаленные метастазы в л/у, наличие контралатеральной атрофии доли и внепеченочные метастазы в легкие, кости, брюшину [107, 201].

В настоящее время не существует консенсуса по нерезектабельности опухоли при местном распространении опухолевого процесса [128].

Таким образом, создание концепции хирургического лечения с учетом персонафицированного прогноза и пересмотра критериев радикальности операции у пациентов опухолями проксимальных желчных протоков будет способствовать решению такой сложной проблемы как рак проксимальных желчных протоков.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика пациентов с опухолями внепеченочных желчных протоков

В отделении хирургии печени и поджелудочной железы (2-м абдоминальном отделении) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр 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).

Критериями включения в исследование считались: резекция печени и/или желчных протоков, внутрипротоковая биопсия помощью системы TurboHawk с или без резекции печени и желчных протоков.

В зависимости от времени проведения оперативного вмешательства пациенты разделены на 2 группы: в первую группу вошли 26 пациентов за период с 2004 по 2010 год, во вторую группу 49 больных за период с 2011 по 2017 год.

Следует отметить, что необходимость такого деления на группы продиктована разностью в подходах к хирургическому лечению в разные периоды оказания медицинской помощи в центре хирургии.

Начало первого периода с 2004 г. связано со сменой парадигмы хирургического лечения (были показаны преимущества резекции желчных протоков в сочетании с резекцией печени над изолированной резекцией протоков (начальный период с 1979-2003 год, не вошедший в исследование)).

Второй период (2011-2017 гг.) характеризовался унифицированием подхода к хирургическому лечению со смещением акцента в сторону «агрессивной» хирургии, которая в настоящее время включает в себя расширенную резекцию печени с резекцией I сегмента, необходимость взятия интраоперационной биопсии краев протока и печени, поиск и выделение факторов прогрессии, составление прогноза.

В исследовании преобладали мужчины – 62,6% (n=47), женщины составили 37,4% (n=28); в возрасте от 18 до 83 лет (средний возраст – $58,1 \pm 10,3$ лет).

Хирургическое лечение проводили после выполнения декомпрессии желчных протоков. В первый период (первая группа) чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков (ЧЧХС) выполнено 22 пациентам, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), стентирование желчных протоков – 3 и одному пациенту назобилиарное дренирование (НБД). Во второй период (2 группа) ЧЧХС – 30, (одному больному – ЧЧХС не удалось выполнить), стентирование желчных протоков – 14, НБД -3, 2 – без дренирования желчных протоков.

Локализацию и местное распространение опухолевого процесса, сосудистую инвазию, а также поражение региональных и отдаленных лимфатических узлов определяли с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), магниторезонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ), чрескожной чреспеченочной холангиографии (ЧЧХГ), мультиспиральной КТ (МСКТ).

УЗИ проводилось в В-режиме, цветного и энергетического доплеровского картирования с помощью аппарата Voluson 730 PRO EXPERT GE Medical system (производство Германия), секторальными и конвексными датчиками электронного сканирования с частотой 3,5-5 МГц.

Мультиспиральная КТ проведена пациентам на томографе Brilliance iCT 256 (производство фирмы Philips) в нативном и контрастном режимах (артериальная, венозная и отсроченная фазы).

МРТ с режимом МРХПГ выполнена больным на аппарате Philips 3,0 T Achieva с использованием 16-канальной катушки SENSE Torso-XL. Сканировались T1 и T2 взвешенные последовательности без подавления и с подавлением сигнала от жировой ткани, также использовался режим DWI с последующим построением карт ADC. У ряда пациентов использовалось контрастное усиление.

Следует отметить, что в настоящей работе лабораторные и инструментальные данные подробно не описываются, так как анализ последних параметров не входил в поставленные задачи исследования.

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).

Критериями исключения из исследования считались: отказ пациента от предложенного хирургического лечения, первично-множественный рак, внепеченочное распространение опухоли, отсутствие сохранности биологических характеристик опухоли (только для иммуногистохимического исследования), комбинированный гепатохолангиоцеллюлярный рак.

Распределение пациентов с опухолями проксимальных желчных протоков в зависимости от стадии заболевания, основанной на классификации TNM 7 издания 2010 года, представлено в табл. 2.1.

Таблица 2.1

Распределение пациентов по стадиям заболевания (n=75)

Стадия (TNM)	Число	
	абс.	%
0	-	-
I	3	4
II	18	24
IIIА	12	16
IIIВ	23	30,7
IVА	13	17,3
IVВ	6	8

Среди всех показателей, отраженных в таблице 2.1, обращает на себя внимание наибольшее число пациентов с III В стадией заболевания. По-видимому, данное обстоятельство можно объяснить не столько степенью Т (от 1 до 3), сколько наличием пораженных лимфоузлов ГДС.

Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли, представлено в табл. 2.2.

Таблица 2.2

Распределение пациентов по Bismuth-Corlette (n=75)

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

Как следует из таблицы, в исследовании преобладали пациенты с IV типом (больше половины пациентов) локализации опухоли. С данным типом, как правило, связаны трудности выбора стороны резекции печени (правой или левой гемигепатэктомии), сложности достижения резекции в радикальном варианте. Кроме того, по данным литературы с ним ассоциируется плохие отдаленные результаты хирургического лечения.

С целью стадирования заболевания (pTNM) выполняли лимфодиссекцию региональных л/у 12 группы (ГДС) согласно Японского общества гепатопанкреатобилиарных хирургов (2015 г.): пузырного и общего желчных протоков, печеночной артерии и воротной вены. Эти лимфатические узлы являются основной мишенью для метастазирования, поэтому подлежат обязательному удалению. Что касается удаления л/у второй группы (7, 8 и 13 групп) и третьей (9, 12 и 16 групп) лимфодиссекцию в этих случаях не выполняли, поскольку нет четких данных, подтверждающих их прямую связь с выживаемостью. Л/у 16 группы (парааортальной зоны) считали противопоказанием к оперативному вмешательству.

Распределение пациентов в зависимости от поражения л/у ГДС, представлено в табл. 2.3.

Таблица 2.3.

Распределение пациентов по наличию поражения л/у ГДС (n=59)

Опухолевые клетки в л/у	Число пациентов	
	абс.	%
N0	38	64,4
N1*	21	35,6

*Примечание: наличие опухолевых клеток в л/у подтверждено морфологическим исследованием.

Как видно из таблицы, большая часть пациентов не имела метастазов в региональных л/у ГДС, в то время как чуть больше чем у одной трети пациентов наблюдалось поражение л/у.

Основными морфологическими критериями, отражающими распространение опухолевого процесса, являются следующие факторы: степень дифференцировки опухолевых клеток, микрососудистая инвазия, лимфососудистая инвазия, край резекции протока и печени, периневральная инвазия, опухолевые клетки в жировой клетчатке, форма роста опухоли, глубина инвазии опухоли.

Анализ морфологических характеристик опухоли проведен за период с 2011 – 2017 год, что было напрямую связано с сохранением гистологического материала, а также возможностью выполнения полноценного исследования (табл. 2.4).

Таблица 2.4

Распределение пациентов в зависимости от морфологических характеристик 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

*Из 49 образцов в 4 случаях наблюдались опухолевые клетки в дистальной части общего желчного протока. Панкреатодуаденальная резекция у этих пациентов не выполнялась, поскольку, по данным литературы, в расширение объема операции не приводит к улучшению отдаленных результатов.

Данная таблица отражает полный набор морфологических характеристик опухоли (всего 9), которые ответственны за опухолевую прогрессию и влияют на отдаленные результаты хирургического лечения. Обращает на себя внимание большой процент положительного результата целого ряда таких параметров как микро- и лимфососудистая инвазия, положительный край резекции, периневральная инвазия, глубина инвазии, наличие клеток в окружающей жировой клетчатке, прорастание всей толщи стенок желчных протоков с выходом за ее пределы, инфильтративная форма роста опухоли.

Указанные показатели используются для оценки регионального распространения опухоли и многие из них учитываются при стадировании опухолевого процесса по классификации pTNM, а также для оценки радикальности операции.

Анализ системной химиотерапии и лучевой и/или фотодинамической терапии проведен за период с 2011 по 2017 год (подробный анализ не выполнялся, так это не входило в поставленные задачи). После операции адьювантная химиолучевая терапия проведена у 38 из 49 больных. Неодьювантная химиотерапия не выполнялась. Комбинированное лечение (гемцитабин и цисплатин, 4-6 курсов) проведено у 32 пациентов. 6 больным – монохимиотерапия гемцитабином (гемзаром, 6 курсов). Внутрипротоковая лучевая /фотодинамическая терапия проведена у 5 пациентов (от 2 до 4 курсов).

2.2. Катетер-направленная внутрипротоковая биопсия

За период с 2014 по 2016 год в центре хирургии у 19 пациентов выполнена биопсия из зоны стриктуры желчных протоков с помощью катетер-направленного внутрипротокового устройства для проведения артерэктомии

EV 3 (США) размером LS-M (рис.1). Для антеградного дренирования протоков использовали дренажи COOK 8–12 Fr (США). Все вмешательства выполнены на ангиографическом комплексе Integris Allura (Philips).

Показанием к биопсии с помощью устройства TurboHawk служило подозрение на опухоль Клацкина (или выявление рецидива после операции) по данным КТ и/или МРТ с обязательным режимом МРХПГ, а также получение достаточного количества материала для ИГХ исследования и составления прогноза.

Первичное дренирование билиарного дерева с внутрипротоковой биопсией выполнено у 8 пациентов, замена транспеченочных дренажей с последующей биопсией – у 11.

Доступ к внутривисеченочным протокам осуществлялся стандартным способом при помощи иглы Shiba, проводника Coure и набора коаксиальных бужей NPAS COOK. Перед началом забора материала NPAS меняли на интродьюсер 8 Fr дистальнее стриктуры с проведением в двенадцатиперстную или тощую кишку. Затем располагали 0,014 проводник, по которому к месту стриктуры желчного протока доставляли устройство TurboHawk. Режущий элемент этого устройства размещали на 1–2 мм проксимальнее зоны блока желчных протоков. Производили активацию устройства, и осуществляли медленное его продвижение вдоль зоны стриктуры желчных протоков. После заполнения контейнера для материала систему извлекали, биопсий материал фиксировали в 10% забуференном формалине, и отправляли на морфологическое исследование.

Во всех случаях биопсийного материала было достаточно для выполнения стандартного морфологического и иммуногистохимического исследований (ИГХ). Полученный образец ткани зоны стриктуры с помощью устройства TurboHawk выглядел как цилиндр ткани толщиной 1-1,5 мм и объемом от 10 до 20 мм³ (рис.2).

Рисунок 1

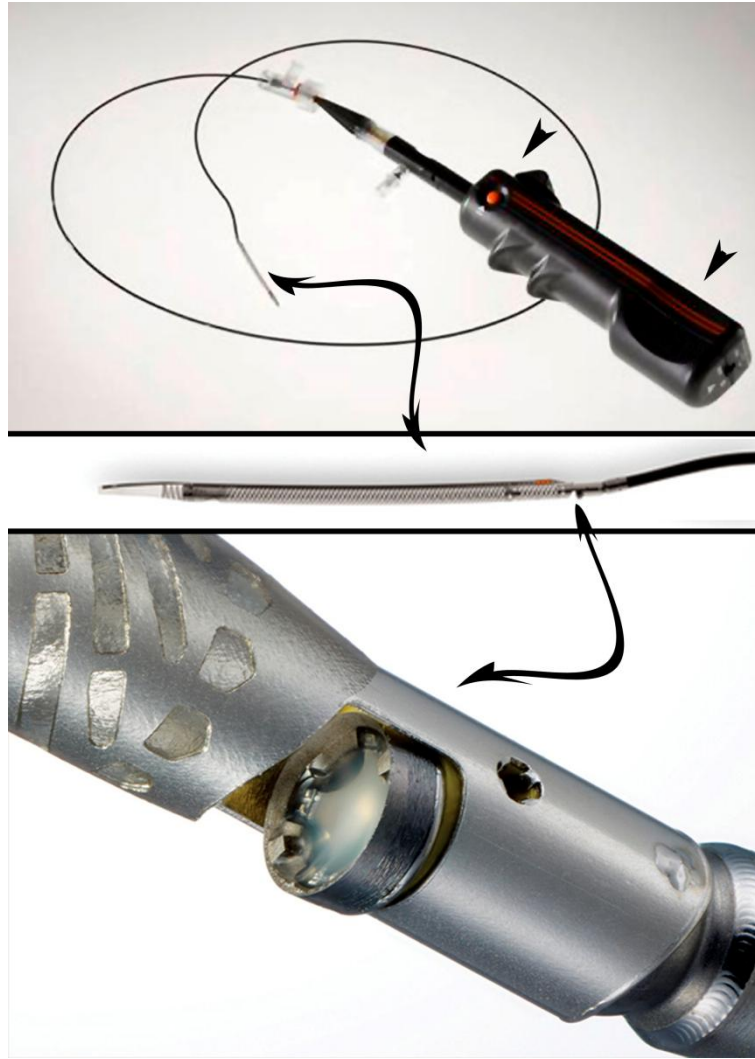


Рис. 1. Изображено устройство TurboHawk с системой электрического привода, контейнера для материала и режущего ножа.

Рисунок 2

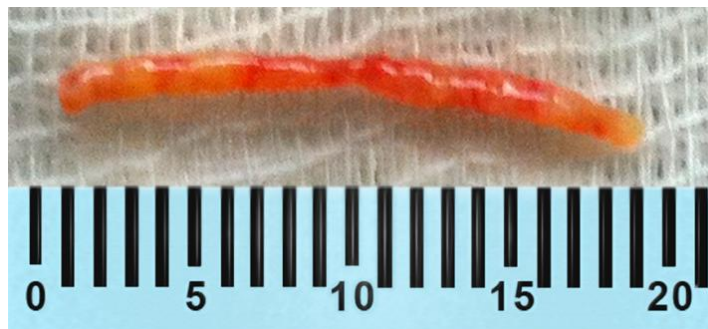


Рис. 2. Показан биоптат длиной 1,8 см и толщиной 1,5 мм.

Для определения роли и места молекулярных факторов в хирургическом лечении ВХ, а также выявление их связи с выживаемостью в отделении патологической анатомии с лабораторией электронной микроскопии Центра выполнялось ИГХ исследование гистологического материала. Определяли следующие факторы, ответственные за инвазивный потенциал и прогрессию опухоли: S100P, Ki67, Vimentin, E-cadherin, N-cadherin, beta-cat, VEGF, TIMP1 and 2, MUC1, MUC2, MUC5AC, CK7, COX2, Mcl-1 (n=23).

S100 белки – принадлежат к семейству внутриклеточных Ca-связывающих белков. Они вовлечены в различные клеточные процессы, такие как: подвижность, клеточный рост, дифференцировку и прогрессию [22, 156].

Кадгеринины – это гликопротеины, участвующие в клеточной миграции и адгезии. Межклеточные адгезионные связи имеют ключевое значение в формировании ткани. Эти вещества являются важными биомаркерами, характеризующими опухолевую прогрессию [99, 202]. В частности, N-кадгерин — невральным кадгерин, обеспечивает подвижность и агрессивность опухолевых клеток. Он связан с усиленным инвазивным потенциалом при раке. Экспрессируется, как правило, мезенхимальными клетками. Является основным маркером эпителиально-мезенхимального перехода; последний реализуется через каскад целого ряда биологически активных веществ [60, 141].

E-cadherin – один из главных медиаторов клеточной адгезии. Потеря E-cadherin молекул в опухоли определяет способность опухолевых клеток к инвазии. Следует отметить, что молекулы E-кадгерина определяют архитектуру и дифференцировку кератиноцитов в эпителии [13, 202].

β -cat – маркер, который в комплексе с E-cadherin обеспечивает плотность межклеточных контактов. Он отвечает за инвазию опухолевых клеток, используется для составления отдаленного прогноза заболевания [88].

Ki 67 – является маркером клеточной пролиферации, фактором опухолевой агрессии. Индекс пролиферации является важным фактором риска, определяющим вероятность возникновения рецидива [27, 41].

Виментин – белок промежуточных филаментов соединительной ткани мезодермального происхождения. Он является компонентом цитоскелета, отвечающий за поддержание целостности клетки. В исследованиях было показано, что экспрессия виментина коррелирует с прогнозом у больных ВХ [88, 123].

Муцины – гликопротеины, синтезируемые многочисленными эпителиальными тканями для формирования защитного барьера на поверхности слизистой оболочки. MUC1 представляет собой трансмембранный белок, играющий важную роль в опухолевой прогрессии. В свою очередь MUC2 действует, как защитный белок и связан с билиарными опухолями. MUC5AC – изучается в сочетании с другими типами муцинов для определения опухолевого фенотипа [41].

СК7 – цитокератин, определяющий цитоскелет эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта. Между экспрессией цитокератинов 7 и выживаемостью установлена прогностически достоверная корреляция [41].

VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) – биомаркер ангиогенеза при злокачественных новообразованиях, в том числе и при ВХ. В настоящее время с ним ассоциируется прогрессия заболевания, имеются данные, что этот фактор может являться независимым фактором рецидива [79].

TIMP1 and 2 (тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 и 2) – играют важную роль в агрессивном опухолевом росте, связанном с узловым типом холангиокарцином. Матричный ингибитор металлопротеиназы, обладает способностью специфически гидролизовать основные белки экстраклеточного матрикса [40, 74].

СОХ2 – экспрессия этого фактора является патологической и индуцируется различными стимулирующими факторами. Кроме того, данный фермент играет важную роль в пролиферации и трансформации клеток опухоли [74].

Mcl-1 – миелоидный белок апоптоза, может влиять на выживаемость пациентов с холангиокарциномой. Показана его роль в комплексе с другими независимыми прогностическими факторами [74].

Гистологические срезы толщиной 3-5 мкм готовили на роторном микротоме HM 355 S (Thermo Scientific, Германия), расправляли на предметных стеклах. Для иммуногистохимического исследования на положительно заряженных предметных стеклах (Gerhard Menzel GmbH, Германия). Последнее выполнялось на серийных парафиновых срезах. Краткие характеристики моноклональных антител представлены в табл. 2.5.

Таблица 2.5

Панель моноклональных антител

Наименование	Клон	Разведение	Производитель
S100P	16/15	RTU	CM
Ki67	SP6	-	SPRING
Vimentin	Vim 3B4	100	Dako
E-cadherin	-	30	SPRING
N-cadherin	SP90	RTU	SPRING
beta-catenin	14	RTU	CM
VEGF	-	100	SPRING
TIMP1	-	RTU	SPRING
TIMP2		RTU	SPRING
MUC1	MRQ-17	100	CM
MUC2	MRQ-18	100	CM
MUC5AC	MRQ-19	250	CM
CK7	OV-TL 12(30)	250	CM
COX2	SP21	RTU	CM
Mcl-1	-	RTU	SPRING

Иммуногистохимические препараты оценивали и фотографировали на микроскопе Axio Imager со штативом A2 (Carl Zeiss Microscopy, Германия), сканировали на сканирующем микроскопе для лабораторных исследований PANNORAMIC Desk (3DHISTECH, Венгрия).

Для каждого маркера (оценка мембранной экспрессии) степень экспрессии оценивается полуколичественным методом с использованием 4 бальной шкалы (число клеток на 100 посчитанных, при подсчете не менее 500 клеток):

- при условии отсутствия экспрессии в клетках опухоли данного маркера – 0 балл;
- число позитивных клеток от 1 до 33% – 1 балл;
- число позитивных клеток от 34 до 66% – 2 балла;
- число позитивных клеток от 66 до 100%– 3 балла.

Интенсивность окрашивания оценивается с использованием 4 бальной шкалы

- отсутствие окрашивания – 0 балл;
- слабое окрашивание (+) – 1 балла,
- умеренное окрашивание (++) – 2 балла;
- интенсивное окрашивание (+++) – 3 балла.

Принципы подсчета молекулярных маркеров при оценке ядерной экспрессии:

Для каждого маркера степень экспрессии оценивается полуколичественным методом с использованием 10 бальной шкалы (число клеток на 100 посчитанных, при подсчете не менее 500 клеток):

- при условии отсутствия экспрессии в клетках опухоли данного маркера – 0 балл;
- число позитивных клеток от 1 до 10% – 1 балл;
- число позитивных клеток от 11 до 20% – 2 балла;
- число позитивных клеток от 21 до 30%– 3 балла;
- число позитивных клеток от 31 до 40%– 4 балла;
- число позитивных клеток от 41 до 50%– 5 баллов;
- число позитивных клеток от 51 до 60%– 6 баллов;
- число позитивных клеток от 61 до 70%– 7 баллов;
- число позитивных клеток от 71 до 80%– 8 баллов;

- число позитивных клеток от 81 до 90%– 9 баллов;
- число позитивных клеток от 91 и более %– 10 баллов;

Интенсивность окрашивания оценивается с использованием 4 бальной шкалы

- отсутствие окрашивания – 0 баллов;
- слабое и умеренное окрашивание (+) – 1 балл,
- интенсивное окрашивание (+++) – 2 балла.

Принципы подсчета молекулярных маркеров при оценке цитоплазматической экспрессии:

Для каждого маркера степень экспрессии оценивается полуколичественным методом с использованием 4 бальной шкалы (число клеток на 100 посчитанных, при подсчете не менее 500 клеток):

- при условии отсутствия экспрессии в клетках опухоли данного маркера – 0 балл;
- число позитивных клеток от 1 до 33% – 1 балл;
- число позитивных клеток от 34 до 66% – 2 балла;
- число позитивных клеток от 66 до 100%– 3 балла.

2.3. Варианты резекций печени и желчных протоков

Центр хирургии им. А.В. Вишневого располагает одним из наибольших опытов хирургического лечения пациентов с опухолями проксимальных желчных протоков в России. За период работы с 2004 по 2017 год было проведено 75 операций (табл. 2.6).

Таблица 2.6.

Операции при опухоли Клацкина (n=75)

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

* В том числе в 4 случаях с резекцией воротной вены.

** В том числе в 1 случае с резекцией воротной вены.

Как указано в таблице, подавляющее большинство операций проведено в объеме гемигепатэктомии или расширенной гемигепатэктомии. Реже всего выполнялась изолированная резекция желчных протоков. В период с 2004 по 2010 год еще выполнялась резекция 4, 5 сегментов печени с резекцией желчных протоков. В 6,7% случаев была выполнена резекция воротной вены.

С 2004 года отмечает рост больших резекций печени и желчных протоков с резекцией I сегмента. Его анатомическое расположение, а также особенности желчеоттока способствуют вовлечению этого сегмента в опухолевый процесс (табл.2.7).

Таблица 2.7.

**Варианты резекций печени и желчных протоков
с резекцией I сегмента (n=32)**

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

Из таблицы видно, что почти у 60% пациентов была выполнена левосторонняя гемигепатэктомия с резекцией I сегмента. В то же время обращает на себя внимание, что его резекция выполнялась только у 2 пациентов при правосторонней гемигепатэктомии.

Следует отметить, что при IV типе по Bismuth-Corlette чаще выполняется правосторонняя гемигепатэктомия. Наряду с этим японские хирурги чаще выполняют левостороннюю гемигепатэктомию. В таблице 2.8 отражены варианты операций при данном типе локализации опухоли в зависимости от края резекции проксимальной части желчного протока.

Таблица 2.8

**Варианты больших операций при IV типе по Bismuth-Corlette
(n=35)**

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%)

При поражении конfluence желчных протоков (IV тип по Bismuth-Corlette) выбор варианта хирургического лечения, прежде всего, зависел от результатов срочной интраоперационной биопсии проксимального края желчного протока. Кроме того, в ряде случаев он зависел от безопасности формирования билиодигестивного анастомоза. В 34% случаев были выявлены опухолевые клетки в левом долевым протоке, в то время как в правом – только у 3. Левосторонняя гемигепатэктомия выполнялась в два с половиной раза чаще, чем правосторонняя.

Принято считать, что радикальность операции (R0) определяется отрицательным краем резекции желчных протоков, печени и сосудистых структур. Этот показатель, согласно классификации Международного противоракового союза (1987 г.), является единственным критерием оценки радикальности оперативного вмешательства. Характеристика резекций печени и желчных протоков в зависимости от степени их радикальности приведены в таблице 2.9.

Таблица 2.9

Радикальность оперативных вмешательств (n=75)

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

Большой процент резекций в объеме R1 связан с преобладанием в исследовании пациентов с III В и IV стадией заболевания. При срочном интраоперационном подтверждении опухолевых клеток в крае резекции протока выполнялась его повторная резекция в случае технической возможности таковой. Циторедуктивное вмешательство было проведено у 6 пациентов, что было связано, как правило, с наличием гнойных очагов в печени.

2.4 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. Достоверность полученных результатов считалась значимой 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).

ГЛАВА 3

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ

3.1. Влияние клинико-морфологических характеристик опухоли на отдаленные результаты хирургического лечения

Исследование проводилось с целью выявить клинически значимые предикторы отдаленных результатов хирургического лечения. В связи с этим все факторы были разделены на две группы в зависимости типа характеристик опухоли: клинические (первая группа) и морфологические (вторая группа). В первую группу отобраны такие факторы как стадия заболевания (по данным TNM), локализация опухоли по Bismuth-Corlette и вовлечение в опухолевый процесс региональных лимфоузлов (л/у ГДС). Вторая группа охватывает весь ряд гистологических параметров: степень дифференцировки опухолевых клеток, микрососудистая и лимфососудистая инвазия, опухолевые клетки в крае резекции желчного протока, инвазия в печень, периневральная инвазия, опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке протока, глубина инвазии стенки желчного протока, форма роста опухоли. Следует отметить, что представленная панель факторов позволяет объективно оценить степень регионального распространения опухолевого процесса, а также составить прогноз течения заболевания после хирургического лечения.

В данном исследовании анализирована зависимость между выживаемостью и прогностическими факторами с помощью монофакторного и полифакторного анализа модели пропорционального риска Кокса, а также изучены корреляционные связи по методу Спирмена.

Влияние клинических характеристик опухоли на выживаемость отражено за период с 2011-2017 гг. в табл. 3.1.

**Зависимость выживаемости от клинических факторов
(монофакторный анализ)**

Фактор	Достоверность, p
Стадия заболевания по TNM (n=48)	0,29
Локализация опухоли по Bismuth-Corlette (n=48)	0,10
Лимфоузлы ГДС (n=41)	0,77

Из таблицы следует, что ни один из отобранных клинически значимых факторов достоверно не влияет на выживаемость пациентов после хирургического лечения. Тип по Bismuth-Corlette не отражает распространенность опухолевого процесса, а лишь указывает на локализацию опухоли. В то же время этот фактор является важным критерием выбора варианта резекции печени и желчных протоков. Такой показатель как лимфоузлы ГДС также не является статистически значимым. Скорее всего, данный факт можно объяснить тем, что только у 1/3 пациентов имелось поражение л/у. Что касается влияния стадии заболевания на выживаемость, то этот фактор также достоверно не влияет на выживаемость. Вместе с тем для более точного анализа влияния стадии заболевания пациенты были разделены на три группы: в первую группу помещены пациенты со второй стадией заболевания, во вторую группу – третьей А и В стадиями, в третью – четвертой (рис. 3.1).

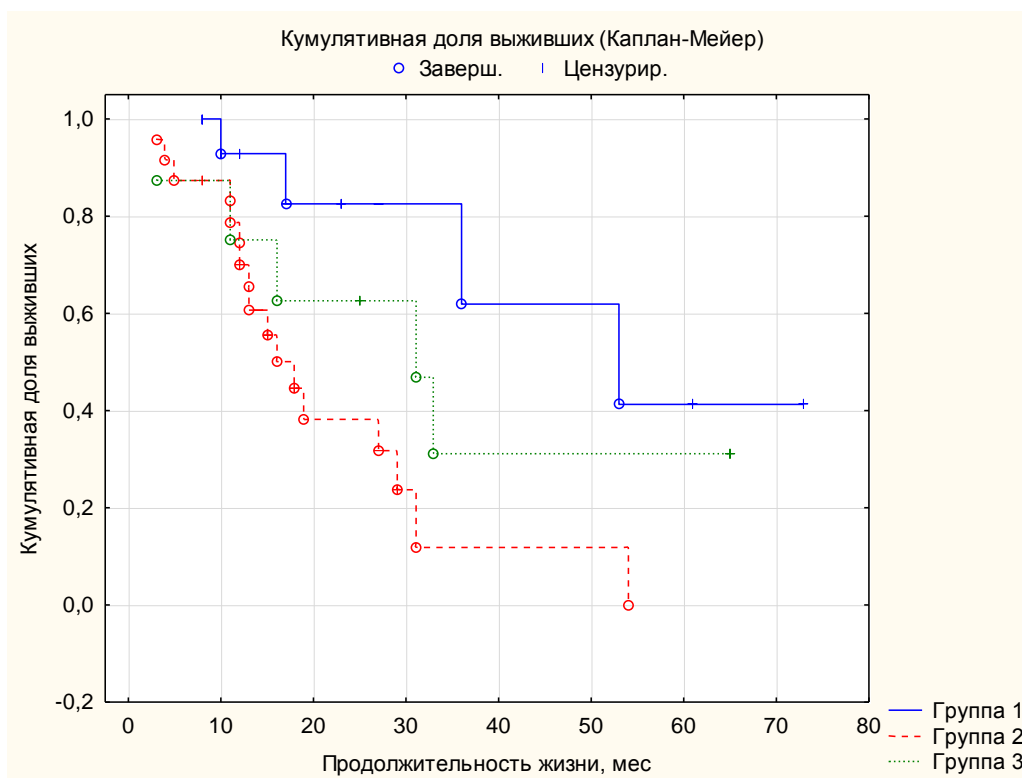


Рис. 3.1 Зависимость выживаемости от стадии заболевания (сравнительный анализ, лог-ранговый критерий).

Таким образом, можно заключить, что анализ влияния «клинических» факторов на выживаемость показал достоверность влияния только стадии заболевания на отдаленные результаты ($p=0,05$).

Влияние морфологических характеристик опухоли на выживаемость было изучено с помощью монофакторного анализа. В табл. 3.2 показана достоверность влияния факторов.

Таблица 3.2

**Зависимость выживаемости от морфологических факторов
(n=34-49 в зависимости от фактора)**

Фактор	Достоверность, p
Степень дифференцировки опухоли	0,00028
Микрососудистая инвазия*	0,55
Лимфососудистая инвазия*	0,39
Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока	0,0034
Инвазия в печень*	0,53
Периневральная инвазия	0,00086
Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	0,08
Глубина инвазии стенки желчного протока*	0,01
Форма роста опухоли*	0,10

* Достоверность влияния указанных факторов оценена с учетом использования средних величин в случае отсутствующих данных в выборке.

Как следует из таблицы, факторами, достоверно влияющими на выживаемость, являются степень дифференцировки опухолевых клеток, наличие клеток в крае резекции протока, периневральная инвазия и глубина инвазии стенки (с полной инвазией стенки и без нее). Следует отметить, что достоверные значения факторов, которые не ассоциируются с влиянием на

отдаленные результаты, могли зависеть от малого числа «отрицательных» результатов, т.е. свободных от опухолевых клеток.

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. 3.3).

Таблица 3.3

Зависимость выживаемости от факторов при полифакторном анализе

Фактор	Достоверность, p*
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

* Следует подчеркнуть, что статистическая достоверность (p) проведенного анализа составила 0,006. Обращает на себя внимание то, что только лимфососудистая инвазия (наличие опухолевых клеток и эмболов в лимфатических сосудах) является статистически достоверным фактором, влияющим на отдаленные результаты. На рис. 3.2 показана степень вовлечения лимфатических сосудов в опухолевый процесс. По-видимому, данный факт можно объяснить тем, что основной путь распространения опухолевых клеток при ВХ является лимфогенный. В то же время даже степень дифференцировки опухоли не достигает статистически значимого показателя при полифакторном анализе, составляя лишь 0,07.

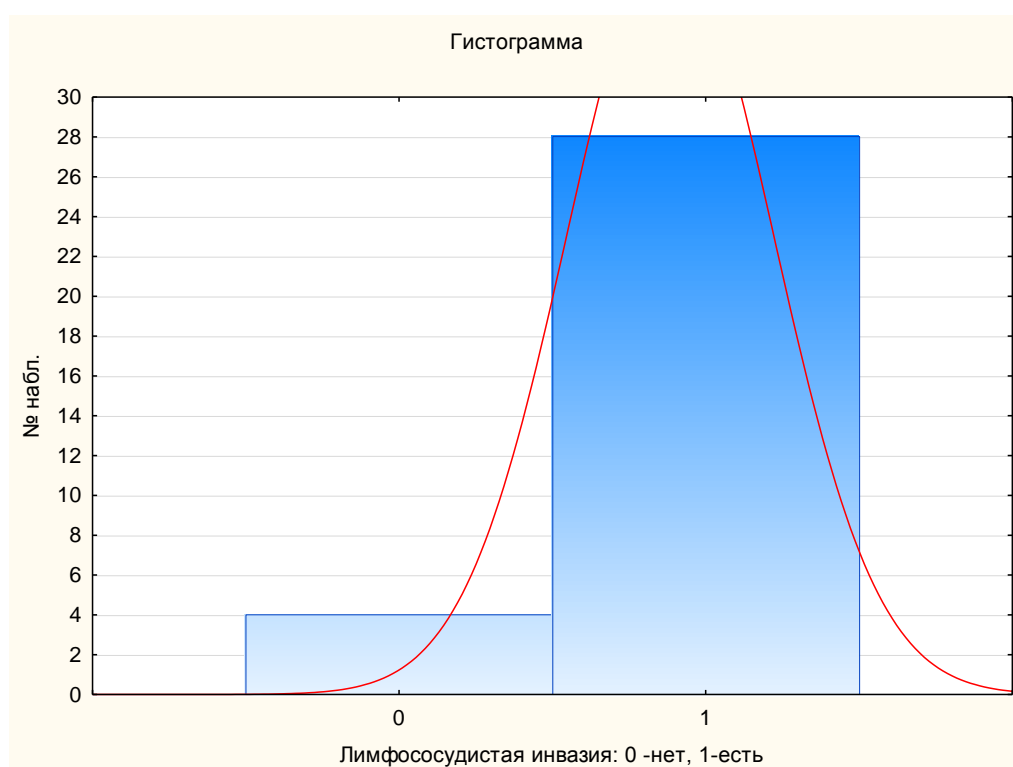


Рис. 3.2 Гистограмма, иллюстрирующая соотношение лимфатических сосудов с опухолью и без нее.

Для более подробного полифакторного анализа было изучено влияние 9 морфологических факторов на выживаемость в зависимости от края резекции желчного протока (табл. 3.4).

**Влияние морфологических факторов на выживаемость
в зависимости от края резекции**

Фактор	Достоверность, p
Степень дифференцировки опухоли	0,41
Микрососудистая инвазия	0,85
Лимфососудистая инвазия	0,04
Поражение л/у ГДС	0,24
Инвазия в печень	0,61
Периневральная инвазия	0,20
Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	0,16
Глубина инвазии стенки желчного протока	0,47
Форма роста опухоли	0,75

Из представленной таблицы следует, что только лимфососудистая инвазия имеет достоверную степень влияния на выживаемость. При этом подтверждаются результаты предыдущего общего полифакторного анализа.

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.3.3).

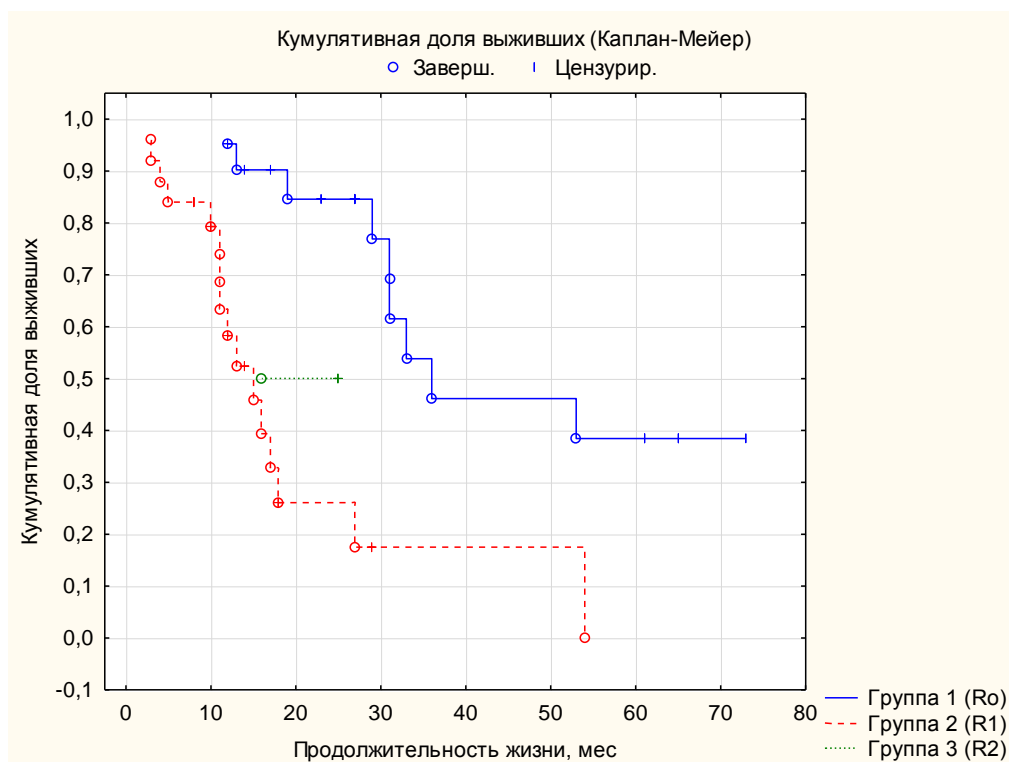


Рис. 3.3 Сравнительный анализ (лог-ранговый критерий) влияния степени R на выживаемость.

На представленном рисунке обращает на себя внимание, 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.

3.2. Корреляционные связи между клинико-морфологическими характеристиками опухоли и отдаленными результатами хирургического лечения

Корреляционные связи между клиническими и морфологическими факторами были изучены с помощью индекса корреляции Спирмена. На основании проведенного регрессионного анализа отобраны для изучения такие параметры как распространенность, т.е. стадия заболевания по TNM и выживаемость как показатель отдаленных результатов хирургического лечения. Среди морфологических характеристик выбраны лимфососудистая и

периневральная инвазия, степень дифференцировки опухолевых клеток, клетки в крае резекции, глубина инвазии стенки желчного протока.

Проведенный анализ не выявил статистически значимой корреляционной связи между стадией заболевания и выживаемостью. Между данными факторами теснота связи очень слабая и составляет 0,057. На диаграмме видно, что результаты наблюдения (точки рассеивания) находятся не строго на прямой, а достаточно далеко от нее, а прямая является возрастающей, т.е. имеется положительное корреляционное отношение (рис. 3.4).

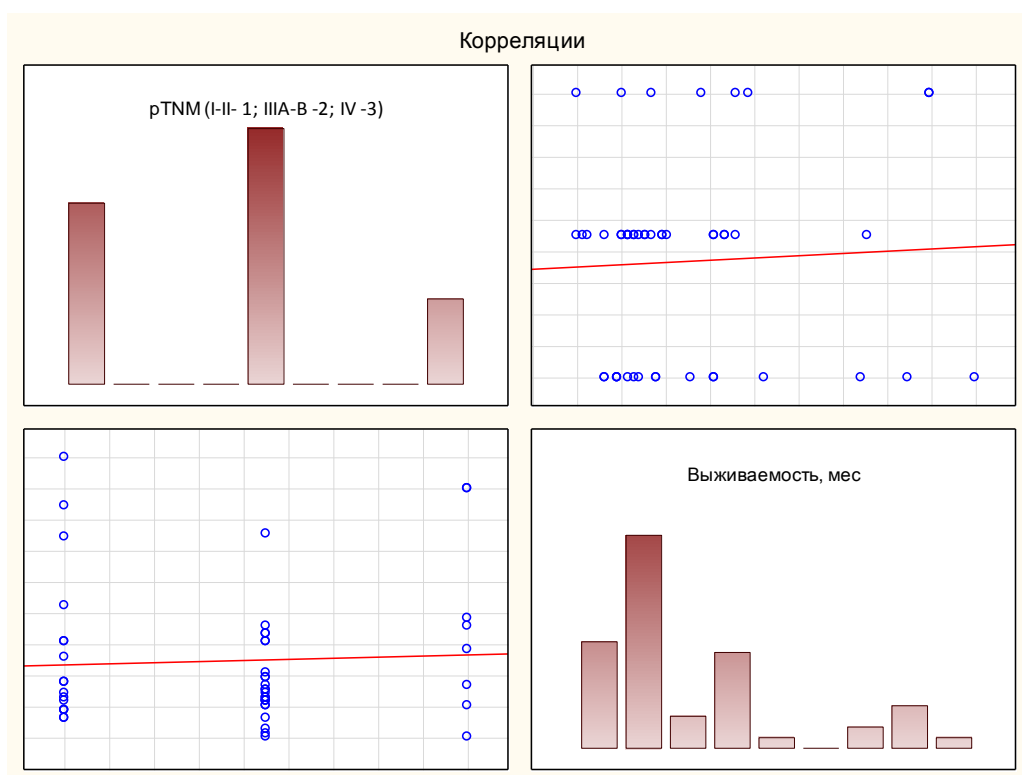


Рис. 3.4 Матричная диаграмма, иллюстрирующая корреляционные связи стадии заболевания и выживаемости.

С помощью данного статистического анализа выявлено, что изменение стадии заболевания не приводит к систематическому изменению выживаемости. По-видимому, использованная классификация по TNM не точно отражает распространенность опухолевого процесса, так как включает не полный перечень факторов, определяющих отдаленный прогноз.

Анализ корреляционной связи между глубиной инвазии стенки желчного протока (приминительно понятия «глубина инвазии» понимается распространение опухоли на всю толщу стенки с инвазией за ее пределы или без нее) и выживаемостью также не показал статистически достоверной зависимости. Корреляционное отношение является отрицательным, т.е., обратным $-0,229$ (рис. 3.5), так как прямая является убывающей.

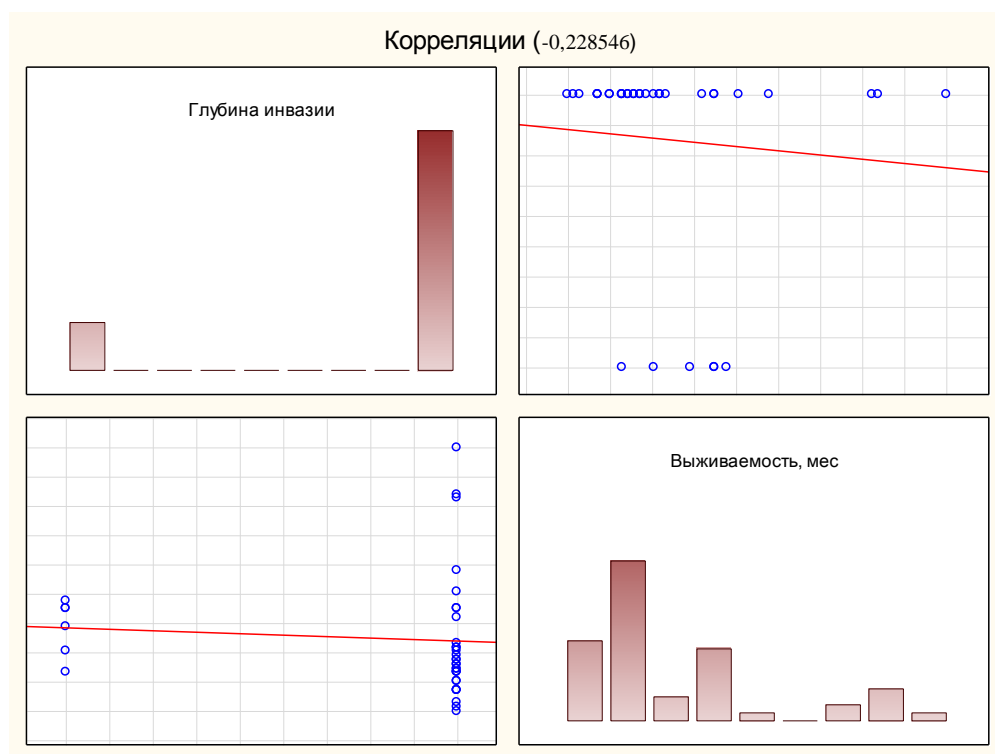


Рис. 3.5 Матричная диаграмма, иллюстрирующая корреляционные связи глубины инвазии и выживаемости.

Следует указать, что распространение опухоли за пределы протока с точки зрения ее как фактора риска, скорее всего, отражает возможность поражения различных структур ГДС. С этой позиции становится понятным отсутствие корреляционных связей между глубиной инвазии и выживаемостью.

Исследование корреляционной связи между лимфососудистой инвазией и выживаемостью не показывает достоверной зависимости. Наблюдается очень слабая обратная связь (рис. 3.6).

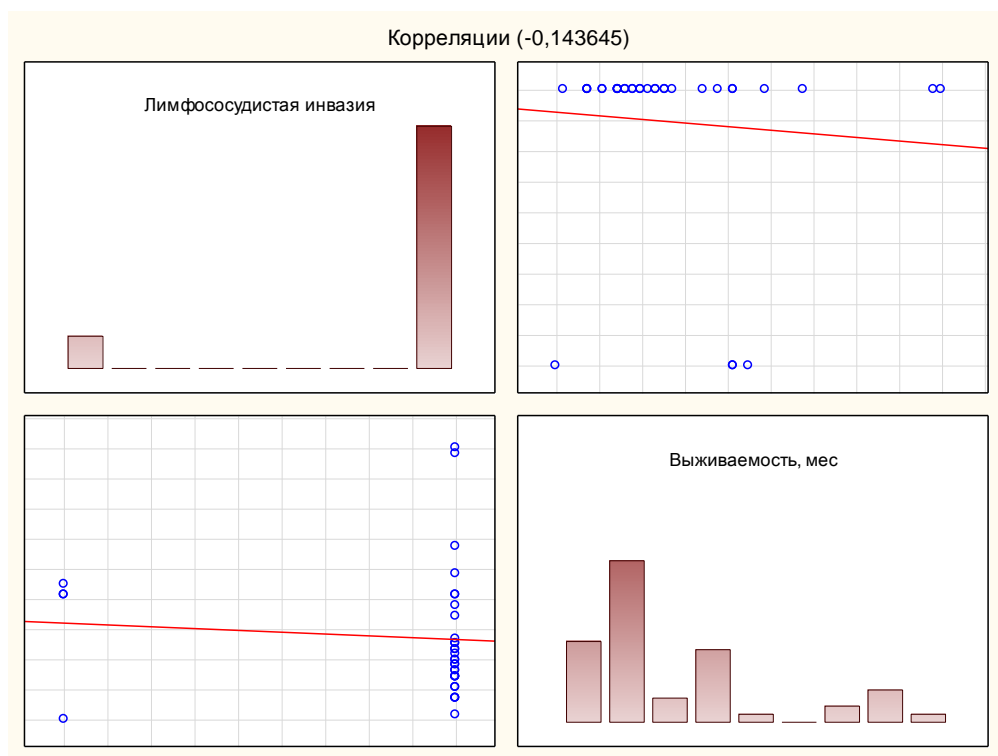


Рис. 3.6 Матричная диаграмма, иллюстрирующая корреляционную связь между глубиной инвазией и выживаемостью.

Несмотря на то, что анализ показал достоверное влияние лимфососудистой инвазии на выживаемость, корреляционная связь хоть и обратная слабая, но статистически не достоверная. Следует понимать, что в данной выборке корреляционная связь отражает только взаимосвязь между указанными параметрами, и не объясняет причинно-следственные связи.

Анализ коэффициента ранговой корреляции между периневральной инвазией и выживаемостью показал статистически значимую умеренную отрицательную связь, т.е. прямая является убывающей. Точки рассеивания находятся на умеренном расстоянии друг от друга (рис. 3.7).

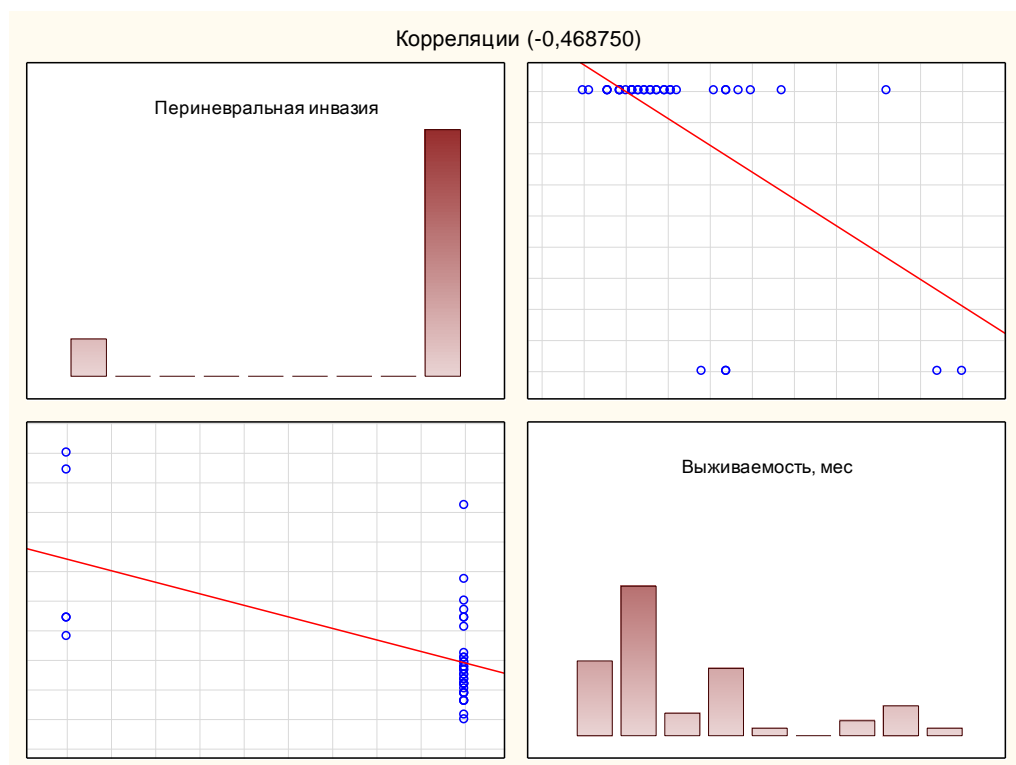


Рис. 3.7 Матричная диаграмма, иллюстрирующая корреляционную связь между периневральной инвазией и выживаемостью.

В этой связи следует отметить, что при наличии достоверной корреляционной связи между периневральной инвазией и выживаемостью, невозможно утверждать, что обнаружена причина происходящих изменений указанных параметров. Данный факт свидетельствует о том, что были выявлены лишь два взаимосвязанных между собой следствия.

Исследование зависимости между краем резекции и выживаемостью показывает статистически достоверную связь. Наблюдается умеренная обратная связь: прямая убывающая, точки рассеивания на умеренном расстоянии друг от друга (рис. 3.8).

Анализ корреляционной связи между степенью дифференцировки опухоли и выживаемости показал статистически значимую отрицательную умеренную зависимость, прямая убывающая, точки рассеивания находятся на умеренном расстоянии друг от друга (рис. 3.9).

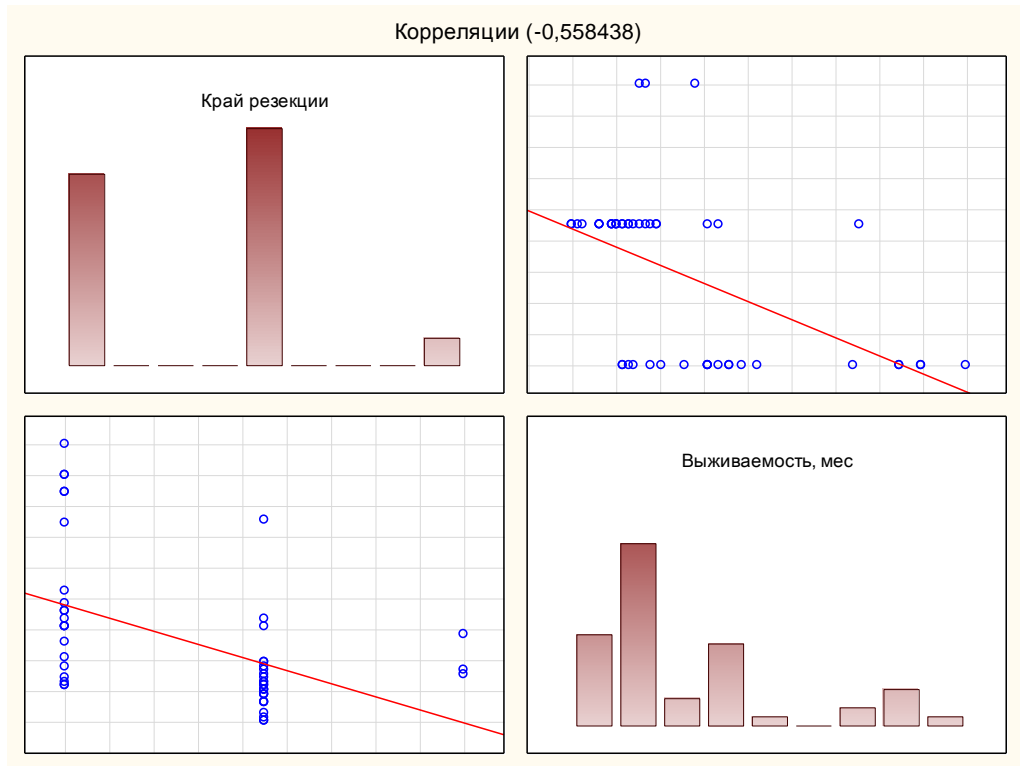


Рис. 3.8 Матричная диаграмма, иллюстрирующая корреляционную связь между краем резекции и выживаемостью.

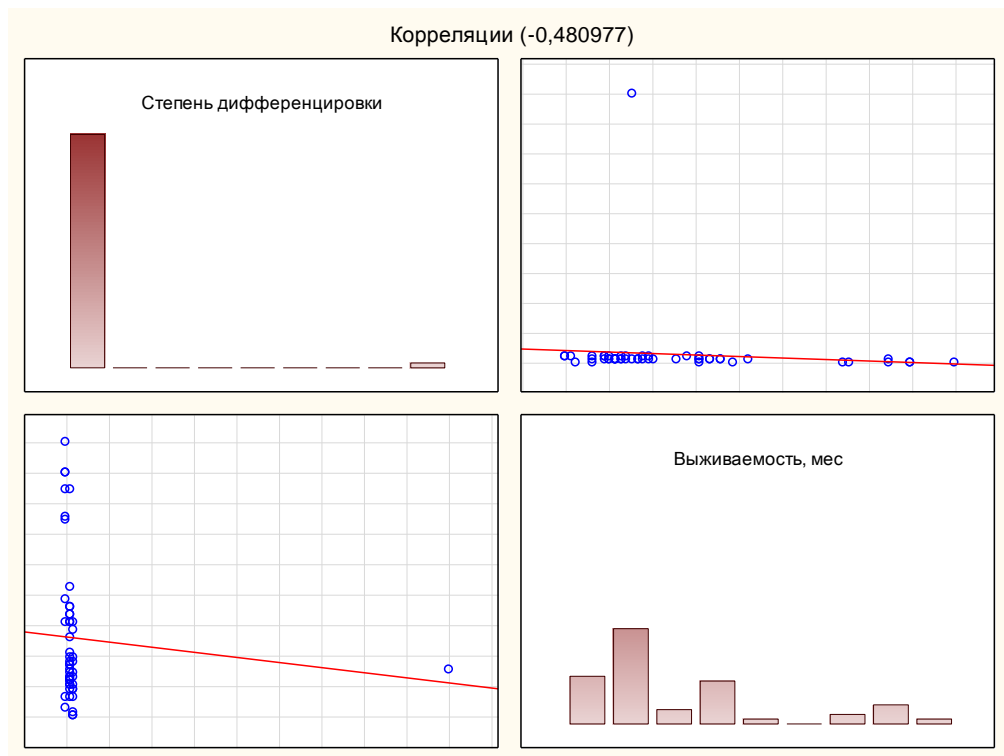


Рис. 3.9 Матричная диаграмма, иллюстрирующая корреляционную связь между степенью дифференцировки опухолевых клеток и выживаемостью.

Что касается таких факторов как край резекции и степень дифференцировки опухолевых клеток, то следует подчеркнуть, что результаты регрессионного анализа соответствуют корреляционному анализу. В этом можно найти подтверждение того факта, что использованный метод корреляционно-регрессионного анализа предполагает нахождение причинно-следственной связи. Однако на самом деле точкой пересечения двух анализов является подтверждение наличия зависимости между значениями двух параметров.

Для выявления закономерностей взаимосвязей между морфологическими факторами и стадией заболевания по TNM были изучены корреляционные связи. Анализ показал, что у пациентов, которые имели положительный край резекции и клетки в жировой клетчатке, наблюдалась поздняя стадия заболевания и, наоборот, при наличии отрицательного края и отсутствия клеток в клетчатке – ранняя стадия заболевания (табл. 3.5, рис. 3.10).

Таблица 3.5

Корреляционные связи между морфологическими факторами и стадией заболевания

Фактор	Результат
Жировая клетчатка	0,75*
Инвазия в печень	0,09
Лимфососудистая инвазия	-0,41
Форма роста опухоли	-0,16
Сосудистая инвазия	0,46
Периневральная инвазия	0,25
Глубина инвазии	0,09
Край резекции	0,75*

* Статистически достоверное значение.

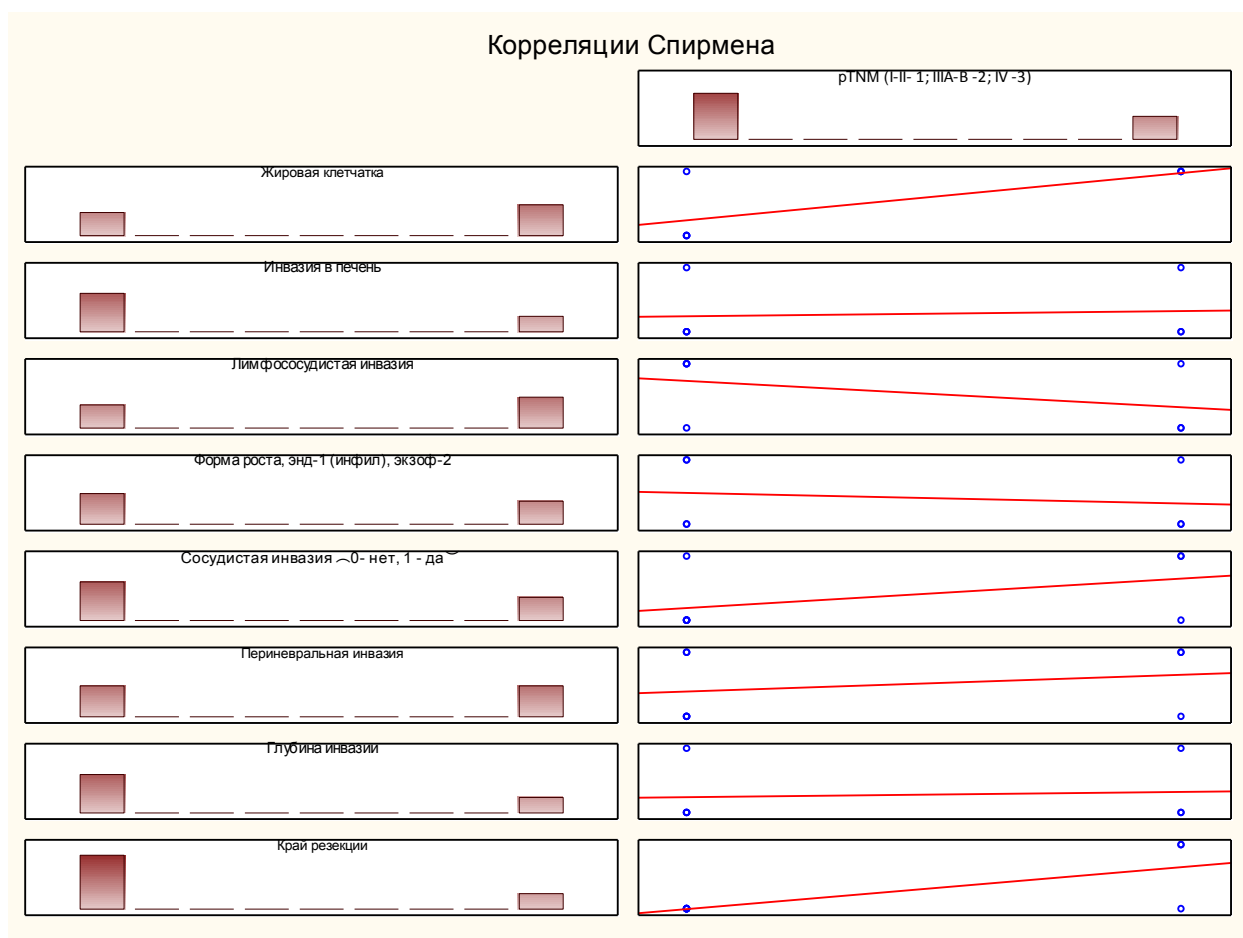


Рис. 3.10 Матричная диаграмма, иллюстрирующая корреляционные связи между морфологическими факторами и стадией заболевания.

На диаграмме видно, что точки рассеивания (края резекции и клетки в жировой клетчатке) находятся строго на прямой (значение статистически значимо), а последняя является возрастающей, что указывает на положительные корреляционные связи, т.е. при наличии этих факторов - выживаемость снижается.

Таким образом, можно заключить, что проведенный корреляционный анализ выявил наличие связи между изучаемыми параметрами, а регрессионный анализ позволил установить достоверность зависимости между прогностическими факторами и выживаемостью. Следовательно, результаты регрессионно-корреляционного анализа позволяют создавать прогностические шкалы с высокой степенью достоверности, что является неотъемлемой частью хирургического лечения в настоящее время.

3.3. Корреляционные связи между молекулярными характеристиками опухоли и отдаленными результатами хирургического лечения

Корреляционные связи между молекулярными факторами и выживаемостью определены методом ранговой корреляции Спирмена. С помощью ИГХ анализа (операционного материала и биоптатов) изучены следующие факторы: S100P, Ki67, Vimentin, E-cadherin, N-cadherin, beta-cat, VEGF, TIMP1 and 2, MUC1, MUC2, MUC5AC, CK7, COX2, Mcl-1 (табл.3.6). В качестве показателя отдаленных результатов хирургического лечения выбрана выживаемость (продолжительность жизни).

Таблица 3.6

Иммуногистохимический анализ молекулярных факторов (n=23)

Экспрессия маркеров, выраженная в баллах													
S100P	MUC1	MUC2	MUC5AC	Ki67*	beta-cat	Vimentin	E-cadherin	N-cadherin	VEGF	TIMP1 and 2	CK7	COX2	Mcl-1
0	2	0	6	40	6	0	6	0	5	2	0	3	9
0	2	0	6	50	6	0	6	3	10	3	9	3	10
0	3	0	6	30				2			0	0	
0	5	0	5	25	6	3	4	2	3	3	6	1	5
3	6	0	6	30	6	0	5	2	4	3	6	3	5
0	2	0	6	25	6	0	4	0	9	3	6	3	9
0	4	0	6	65	6	0	6	0	9	3	6	3	9
0	6	0	4	65	6	0	6	0	8	3	5	3	10
0	5	0	6		6	3	6		5	2		3	9
0	6	0	6		6	2	6	2	10	3		3	10
0	5	0	6	40				1	0		0	0	
	5	0	6	20			4	1	3	3	9	9	5
0	5	0	6	45		2	5	1	4	3	9	9	5
0	2	0	6	35		2	4	2	9	3	6	6	9
0	6	0	6	25		2	6	1	4	3	0	0	9
0	6	0	6	30				2	9	3	6	6	10
0	2	0	5	60			4	0		2	0	0	9
0	6	0	6	15		0	5	2	6	3	9	9	10
0	6	0	5	40		0		2	5		9	9	
0	6	0	5	35		0		0	6	3	9	9	5
0	6	0	6	50		0	4	2		3	9	9	5
0	5	0	5				5	4		3	9	9	9
	5	5	6	30		3		2		3	9	9	9

* Оценка в %.

Следует отметить, что чем выше балл, тем больше % встречающихся опухолевых клеток в поле зрения. Для таких маркеров как S100P, MUC2, Vimentin, TIMP1 and 2 экспрессия (по числу позитивных клеток) либо отсутствует, либо достаточно низкая. Уровень экспрессии Ki67 достаточно высокий. Среди маркеров СК 7, COX2, Mcl-1, VEGF наблюдается умеренная и высокая экспрессия. Экспрессия E-cadherin и N-cadherin, как правило, умеренная с линейным направлением. Наряду с этим необходимо подчеркнуть, что низкий или высокий уровень экспрессии маркеров не может указывать на агрессивность опухоли. В то же время для того, чтобы понять, как уровень экспрессии данных маркеров коррелирует с выживаемостью был проведен корреляционный анализ. Результаты данного исследования представлены в табл. 3.7.

Таблица 3.7

Корреляционные связи молекулярных маркеров с выживаемостью

Фактор	MUC1	MUC2	MUC5AC	Ki67*	Vimentin	E-cadherin	N-cadherin	VEGF	TIMP1 and 2	СК7	COX2	Mcl-1
Результат	0,04	0,06	0,40	-0,35	0,58	-0,35	0,49*	-0,46	-0,21	-0,18	-0,74*	-0,72

* Статистически достоверное значение

Статистический анализ показал, что достоверная связь имеется только между N-cadherin ($p=0,03$), COX2 ($p=0,04$) и выживаемостью. N-cadherin имеет среднюю корреляционную связь по Челдоку. COX2 – в свою очередь связан с выживаемостью отрицательной сильной связью. Остальные маркеры хоть и

имеют той или иной степени корреляционные связи с выживаемостью, но не являются статистически значимыми (рис 3.11).

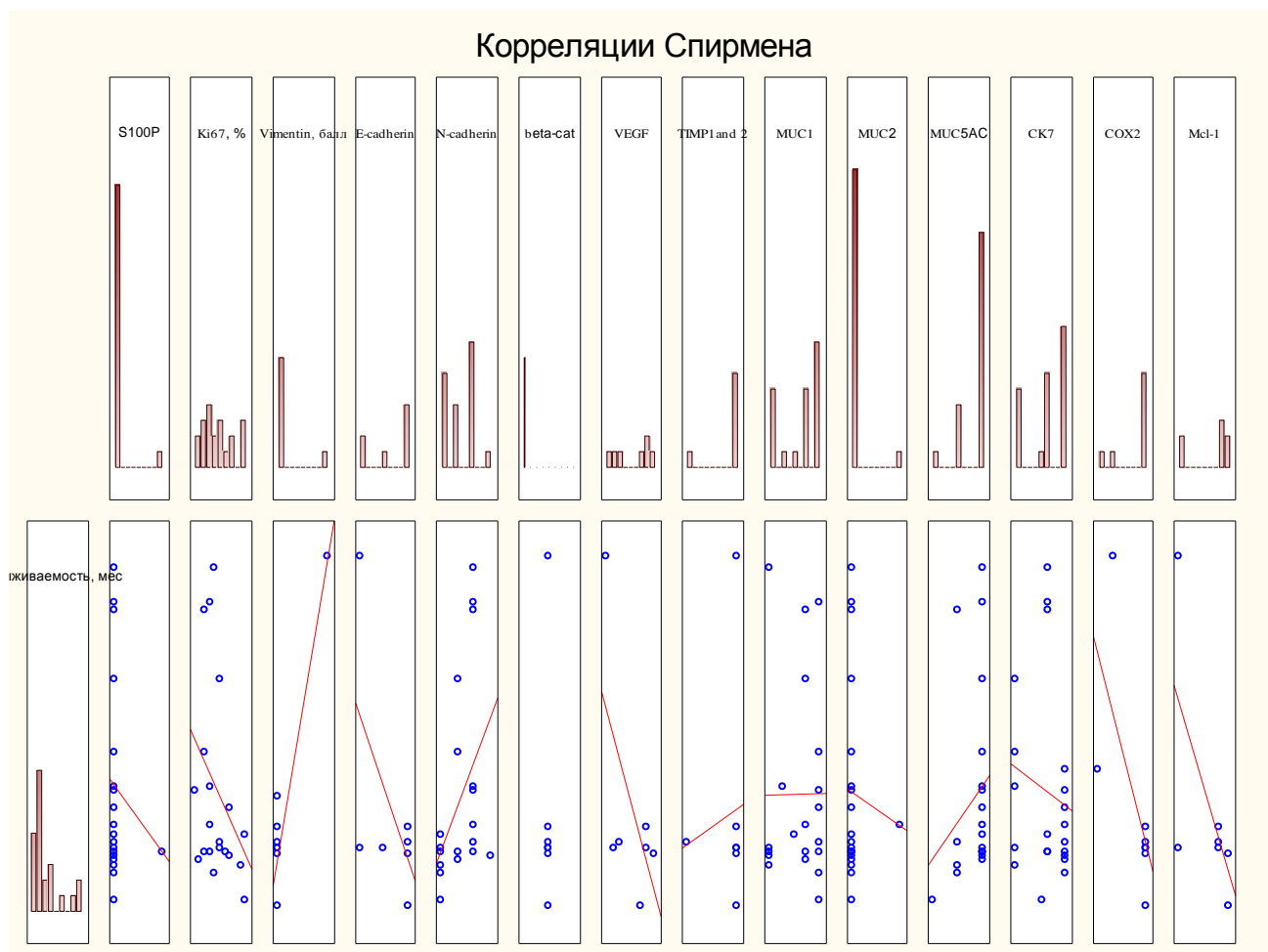


Рис. 3.11 Матричные диаграммы рассеяния, иллюстрирующие корреляционные связи между молекулярными факторами и выживаемостью.

Для углубленного анализа корреляционных связей N-cadherin с выживаемостью пациенты разделены на две группы: в первую вошли пациенты с положительной экспрессией маркера, во вторую – с отрицательной экспрессией. В результате выполненного анализа была получена статистически достоверная связь на уровне 0,56, в связи с этим данные результаты позволяют утверждать, что у пациентов, которые имели положительную экспрессию N-cadherin, наблюдается снижение выживаемости (рис 3.12). Более того, выявленные изменения в экспрессии N-cadherin свидетельствуют о высокой активности опухолевых клеток, способных к быстрой инвазии и метастазированию.

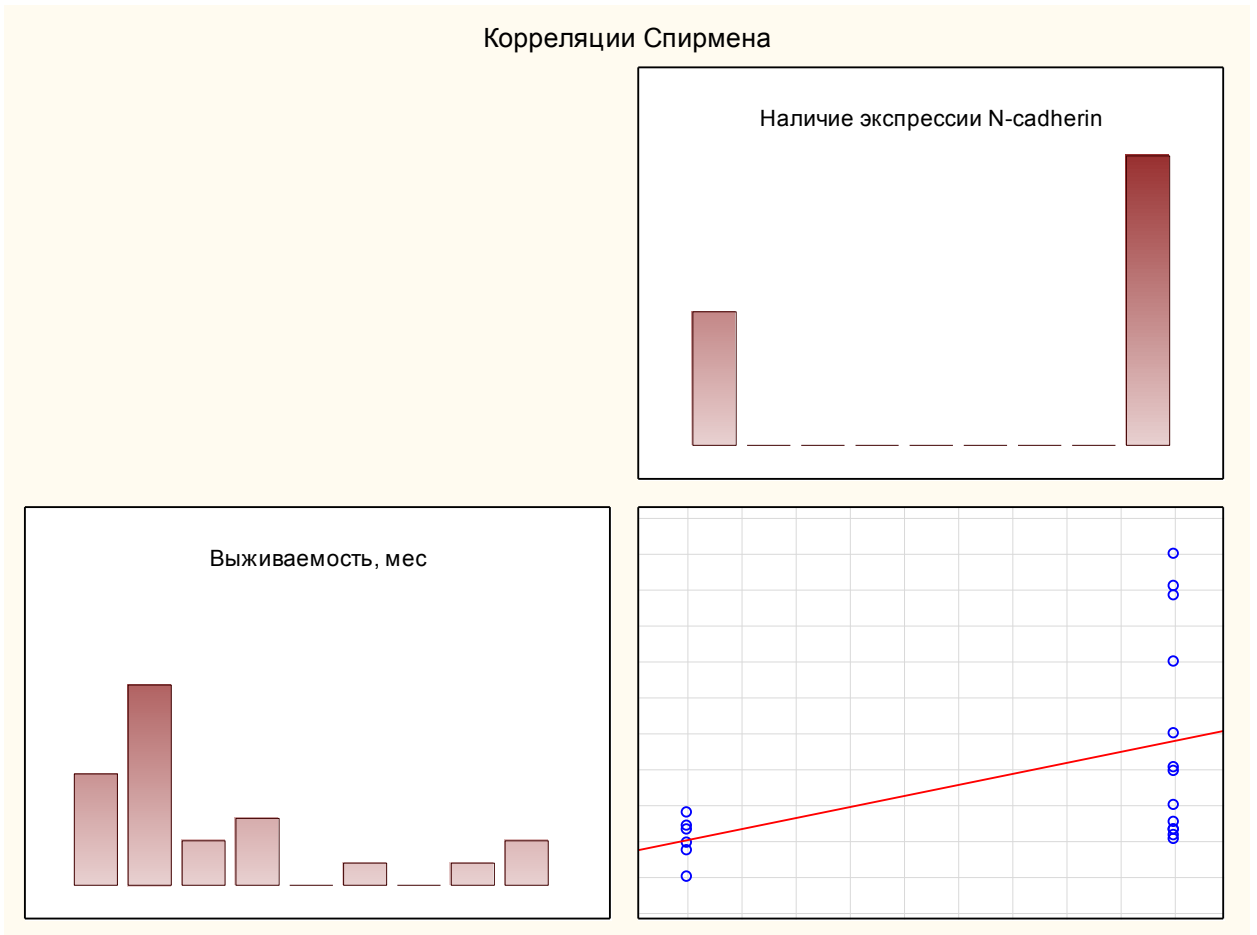


Рис. 3.12 Матричная диаграмма, иллюстрирующая корреляционные связи N-cadherin и выживаемости.

Также в исследовании было проверено предположение о том, что влияет ли положительная экспрессия N-cadherin на выживаемость. Для этого проведен регрессионный анализ Кокса, который не выявил достоверного влияния N-cadherin на выживаемость (рис. 3.13).

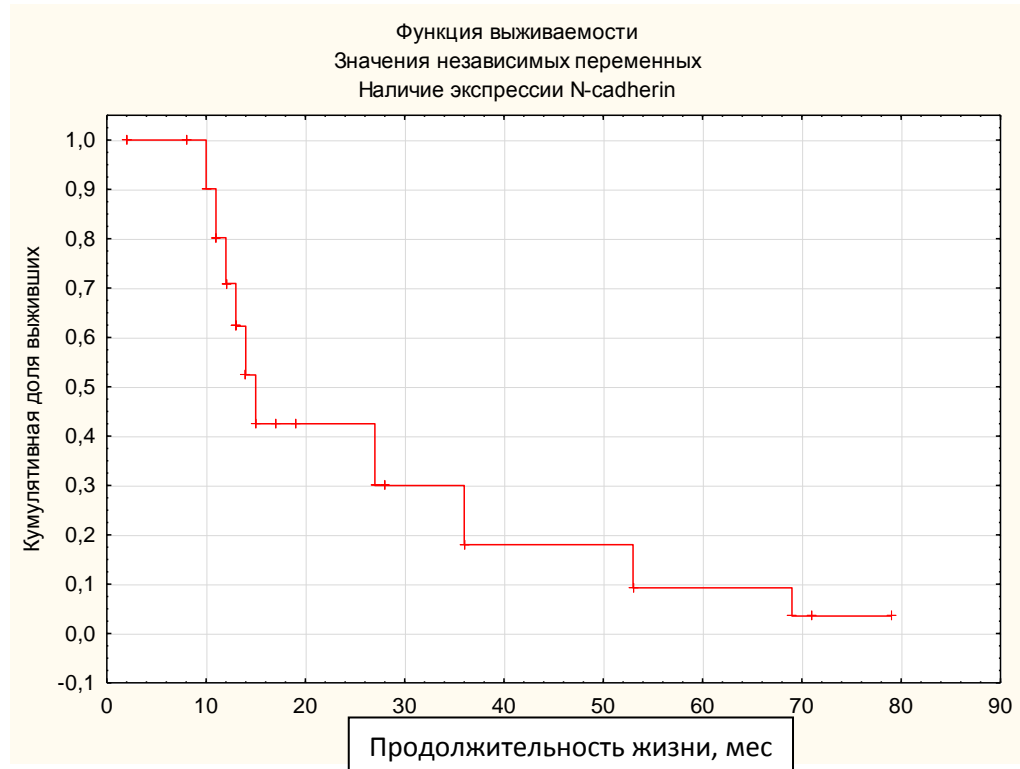


Рис. 3.13 Функция выживаемости наличия/отсутствия экспрессии N-cadherin.

Таким образом, можно утверждать, что N-cadherin и COX2 являются маркерами опухолевой прогрессии и их можно использовать как предикторы выживаемости при составлении прогноза.

ГЛАВА 4

КОНЦЕПЦИЯ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

4.1 Катетер-направленная внутрипротоковая биопсия опухоли

Впервые в центре хирургии им. А.В. Вишневского 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.

Результаты внутрипротоковой биопсии с помощью TurboHawk представлены в табл. 4.1.

Таблица 4.1

Распределение пациентов в зависимости от результата биопсии

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

Как видно из таблицы чуть больше чем у половины пациентов были выявлены опухолевые клетки. В то же время у 9 пациентов был отрицательный результат, и диагноз рака был отвергнут (пациенты исключены из исследования). Кроме того, у 3 пациентов из 10 с положительным результатом предыдущие биопсии при ретроградном дренировании были отрицательными

(у остальных 7 пациентов выполнялось только антеградное дренирование желчных протоков).

В зависимости от результатов биопсии с ИГХ анализом и составлением прогноза определялась лечебная тактика. 8 пациентам с положительным результатом биопсии (выявлены клетки аденокарциномы протокового типа) была выполнена гемигепатэктомия с резекцией желчных протоков и формированием гепатикоеюноанастомоза. У 2 пациентов после раннее перенесенной гемигепатэктомии с желчными протоками подтвержден местный рецидив в зоне гепатикоеюноанастомоза. 5 пациентам в связи наличием рубцового процесса без опухолевого процесса в желчных протоках проведено дренирование или стентирование протоков. 4 пациента с отрицательным результатом биопсии находятся под динамическим наблюдением.

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.

С целью оценки информативности метода оценена его чувствительность и специфичность, а также прогностическая ценность. Чувствительность метода составила 100%, специфичность - 89%, прогностическая ценность – 92%.

4.2 Анализ отдаленных результатов хирургического лечения

Для анализа выживаемости (продолжительности жизни) использован метод множительных оценок Каплан-Мейера. Максимальный период наблюдения составил 73 мес. Проведенный анализ показал, что 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 78%, 31% и 22%, соответственно (рис. 4.1). Следует отметить, что статистически достоверным показателем является только

однолетняя выживаемость, при этом p достигает 0,05, в то время как для 3- и 5-летней выживаемости p соответствует 0,08.

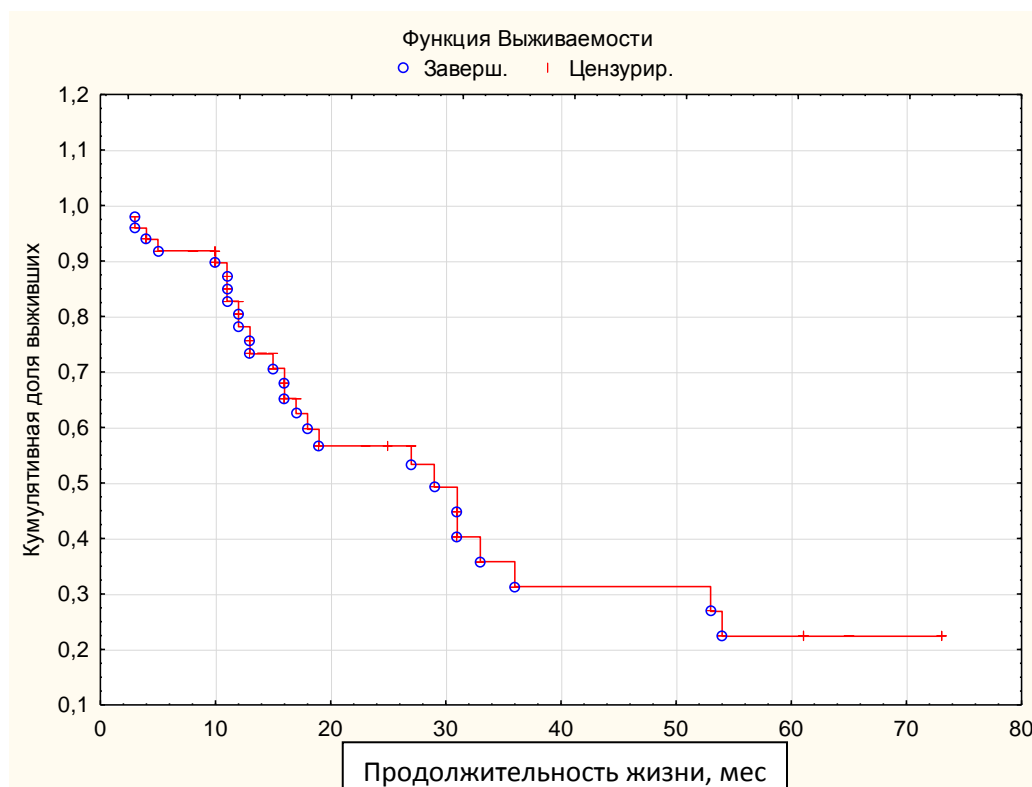


Рис. 4.1 Продолжительность жизни у пациентов с опухолью Клацкина.

Необходимо указать, что показатель 5-летней выживаемости находится в пределах мировых данных, и составляет 22%. С учетом результатов регрессионного анализа (у 88% пациентов наблюдалась лимфососудистая инвазия), а также небольшого числа операций, проведенных в объеме R0 (всего 34%) такая выживаемость вполне объяснима.

Наряду с расчетом выживаемости была вычислена медиана ожидаемого времени жизни, которая составила 16 месяцев (рис.4.2).

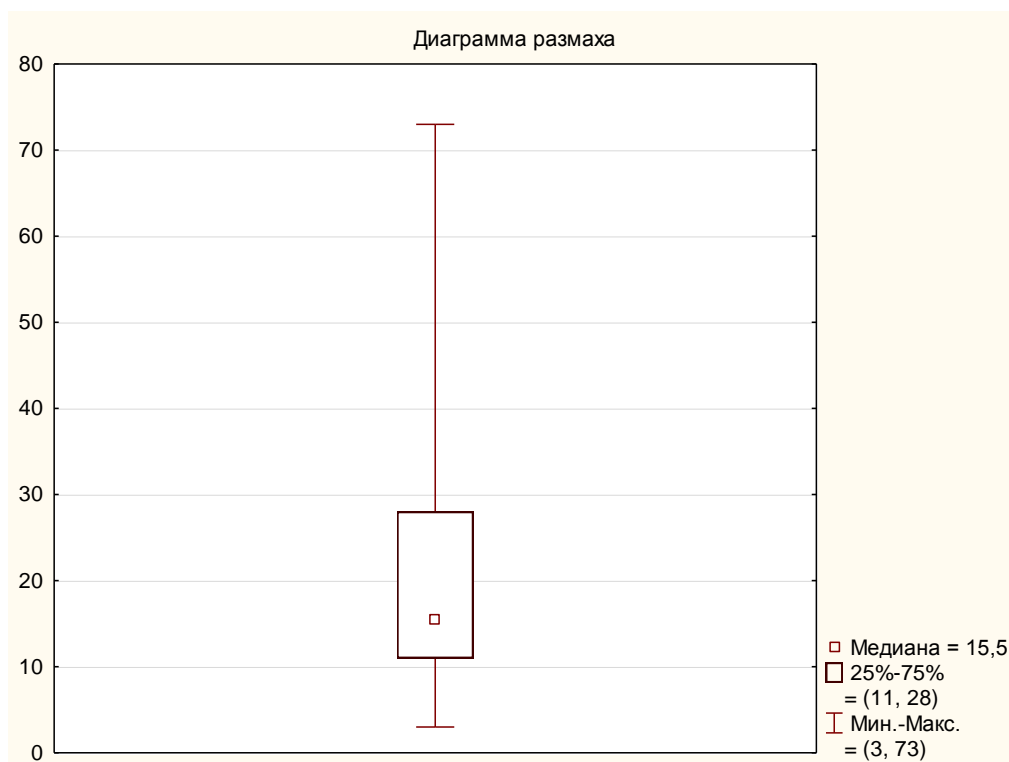


Рис. 4.2 Медиана выживаемости у больных опухолью Клацкина.

Как видно на диаграмме, медианный интервал находится в пределах от 11 до 28 месяцев, так как в границах этого интервала расположена точка кумулятивной функции выживания, которая делит всех пациентов на две равные части.

Анализ выживаемости у пациентов, которым выполнены резекции желчных протоков без большой резекции печени (ГГЭ и расширенная ГГЭ, n=10) показал, что 1-, 3- и 5-летняя продолжительность составила 50%, 40% и 20%, соответственно (рис. 4.3). Невысокий порог 5-летней выживаемости, по-видимому, связан с тем, что у 4 пациентов из 10 операции были проведены в недостаточном объеме, поскольку в крае резекции имелись опухолевые клетки.

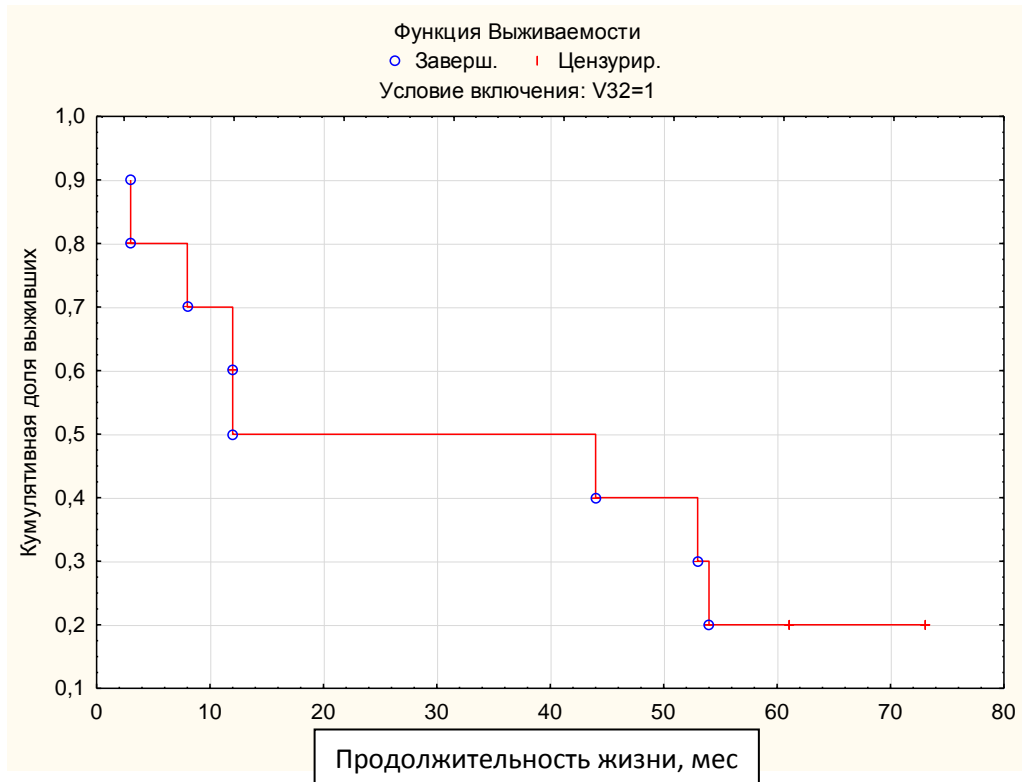


Рис. 4.3 Выживаемость при изолированных резекциях желчных протоков.

Анализ продолжительности жизни у пациентов, которым выполнены большие резекции печени с резекцией желчных протоков ($n=50$) показал, что 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 76%, 45% и 14%, соответственно (рис. 4.4). Указанный показатель 5-летней выживаемости вполне объясним, поскольку пациенты данной группы преимущественно были с III и IV стадиями заболевания, т.е. имели достаточно распространенный опухолевый процесс.

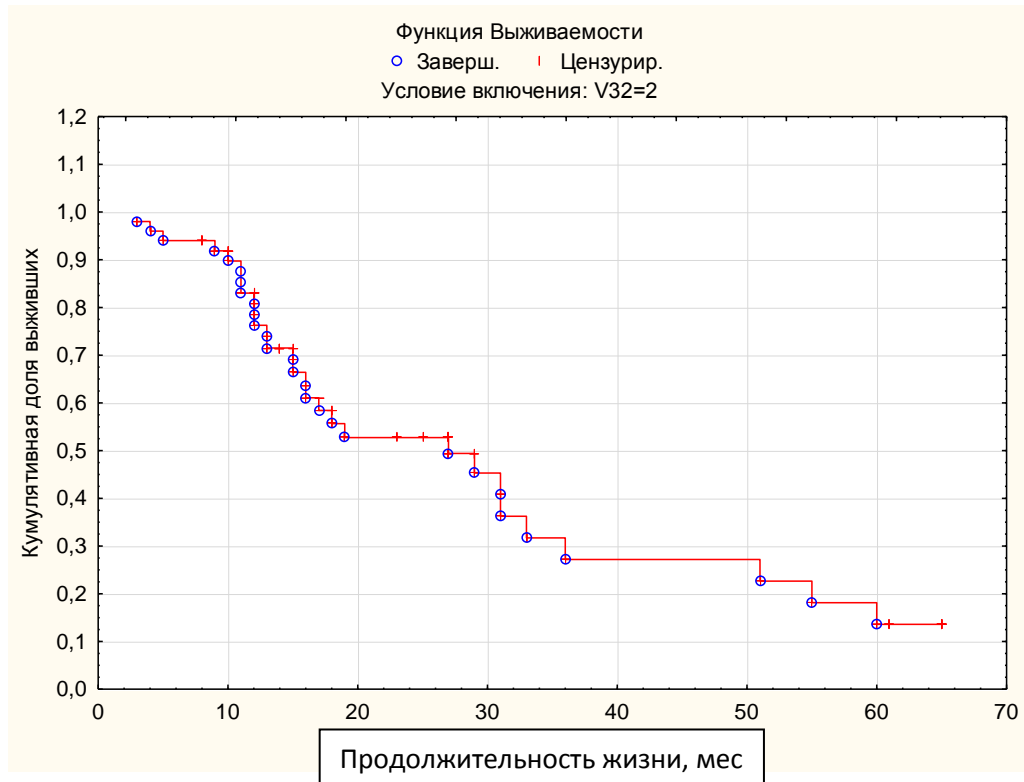


Рис. 4.4 Выживаемость при больших резекциях печени с резекцией желчных протоков.

Для более глубокого разбора выживаемости в зависимости от объема операции проведен сравнительный анализ результатов изолированных резекций желчных протоков с или без резекцией 4В, 5 сегментов печени и больших резекций печени с желчными протоками (рис. 4.5). Пациентам первой группы (n=10) операция проводилась при втором типе по Bismuth-Corlette (второй стадии заболевания), в то время как большие резекции печени и желчных протоков выполнялись при III и IV типах (n=50). Для этого все пациенты разделены на две соответствующие группы.

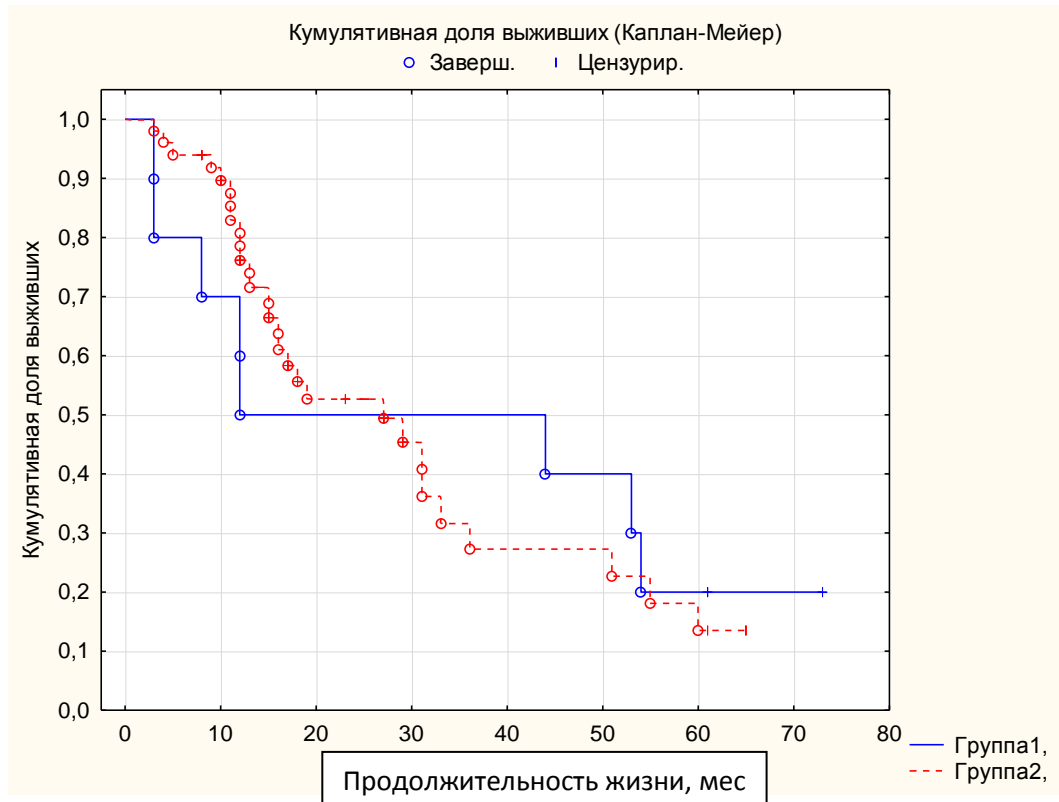


Рис. 4.5 Сравнительный анализ выживаемости в зависимости от объема операции.

Следует отметить, что статистически значимой разницы между этими группами не получено. Прежде всего, отсутствие достоверной разницы, можно объяснить тем фактом, что в обеих группах находились пациенты, которым проведены операции в объеме R1.

Таким образом, можно заключить, что изолированные резекции желчных протоков выполняются только при I и II типах (первой и второй стадиях), и связаны с удовлетворительными отдаленными результатами. Большие резекции печени (гемигепатэктомии, в том числе и расширенные) выполняются при III и IV типах, и продиктованы необходимостью достижения радикальности операции (рис. 4.6).

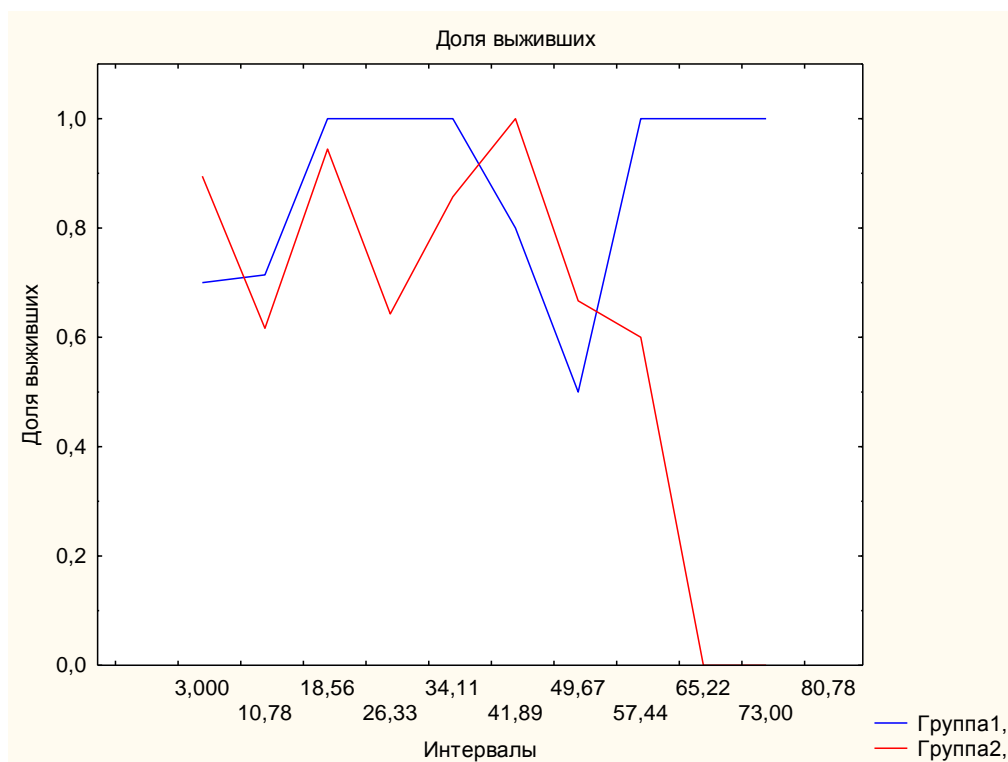


Рис. 4.6 Диаграмма, иллюстрирующая доли живых пациентов в зависимости от группы.

На данной диаграмме видно, что кривая первой группы сохраняет тенденцию к выживаемости, в то время как второй группы она является убывающей.

Для понимания роли радикальности операции (согласно классификации Международного противоракового союза) в отношении отдаленных результатов проведен анализ продолжительности жизни при операциях, проведенных в объеме R0. 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 91%, 51% и 32%, соответственно (рис.4.7).

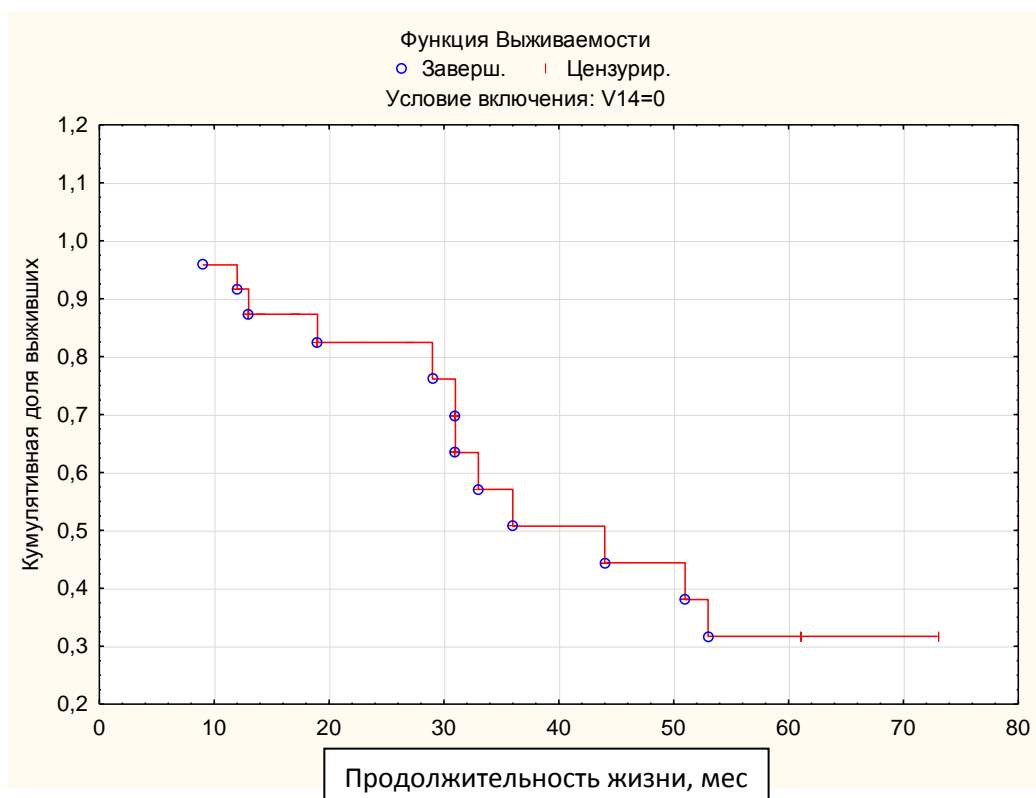


Рис. 4.7 Выживаемость при операциях R0.

Анализ выживаемости при операциях, проведенных в объеме R1, показал, что 1-, 3- и 5-летняя продолжительность жизни составила 54%, 19% и 9%, соответственно (рис.4.8). При этом, как видно на рисунке, на границе 5-летнего рубежа кривая выживаемости резко падает, и достигает нулевой отметки.

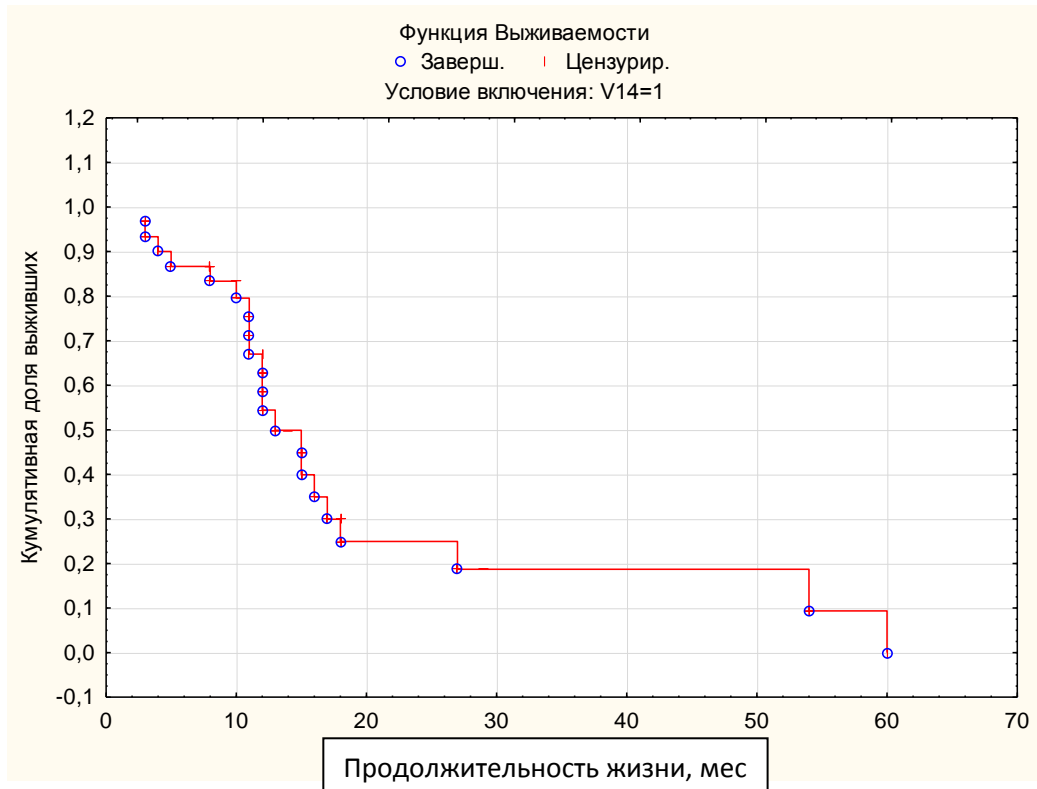


Рис. 4.8 Выживаемость при операциях R1.

Сравнительный анализ выживаемости в зависимости от степени радикальности показал статистически значимую разницу между группами ($p=0,002$). Как видно на графике (рис. 4.9), 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. На рисунке 4.10 наглядно иллюстрированы доли выживших пациентов в зависимости от радикальности. Кривая выживаемости R0 имеет горизонтальное направление, в то время как R1 на определенном участке (60 месяцев) обрывается, и достигает нулевого значения. Часть живых пациентов, которым выполнена резекция в объеме R0 значительно превышает часть пациентов с резекцией R1.

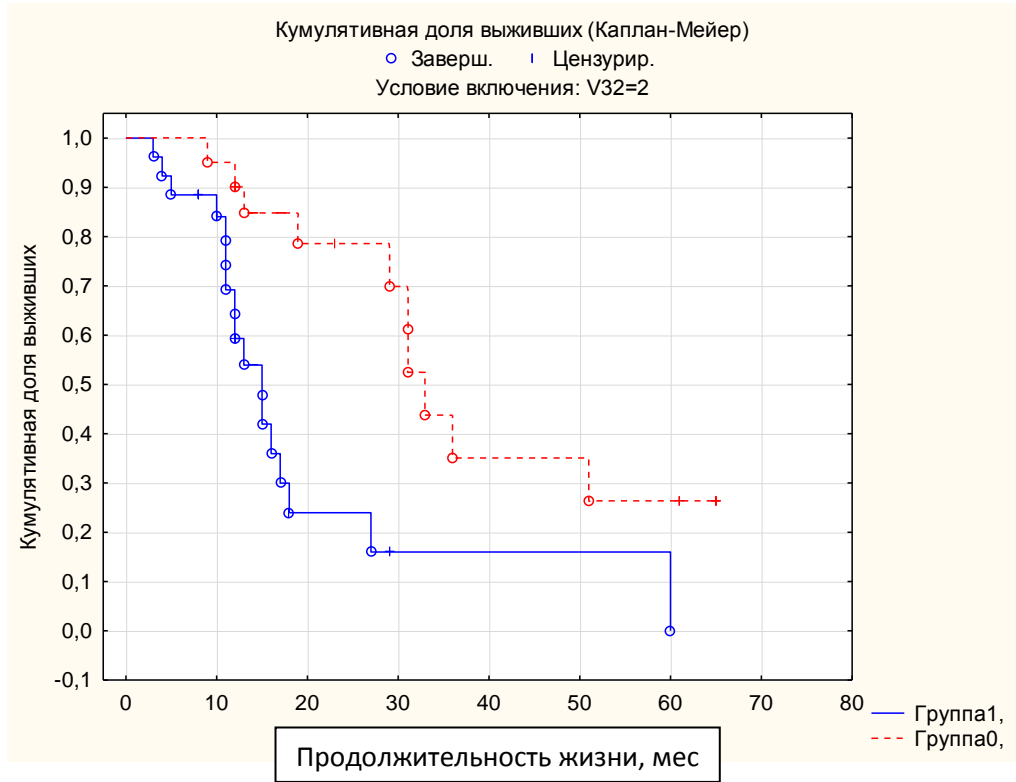


Рис. 4.9 Сравнительный анализ выживаемости в зависимости от степени радикальности операции.

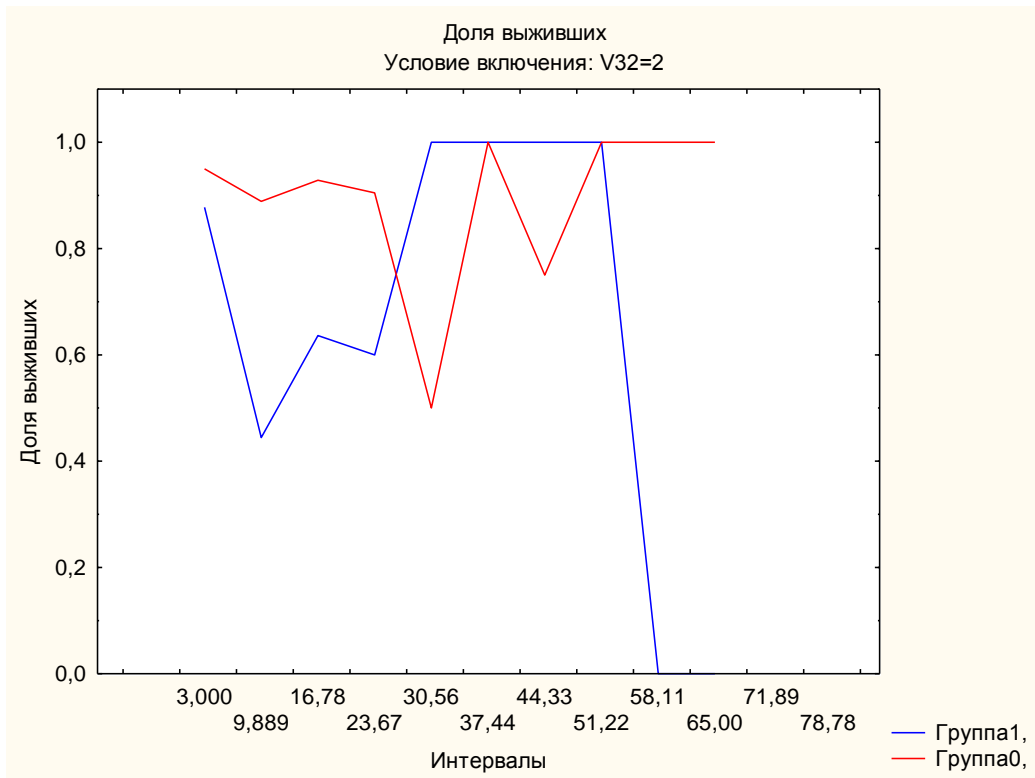


Рис. 4.10 Диаграмма, иллюстрирующая доли живых пациентов в зависимости от группы.

Проведен сравнительный анализ отдаленных результатов у пациентов с IV типом по Bismuth-Corlette в зависимости от варианта резекции печени и желчных протоков: правосторонней или левосторонней гемигепатэктомии с учетом интраоперационной оценки края резекции протока (рис. 4.11).

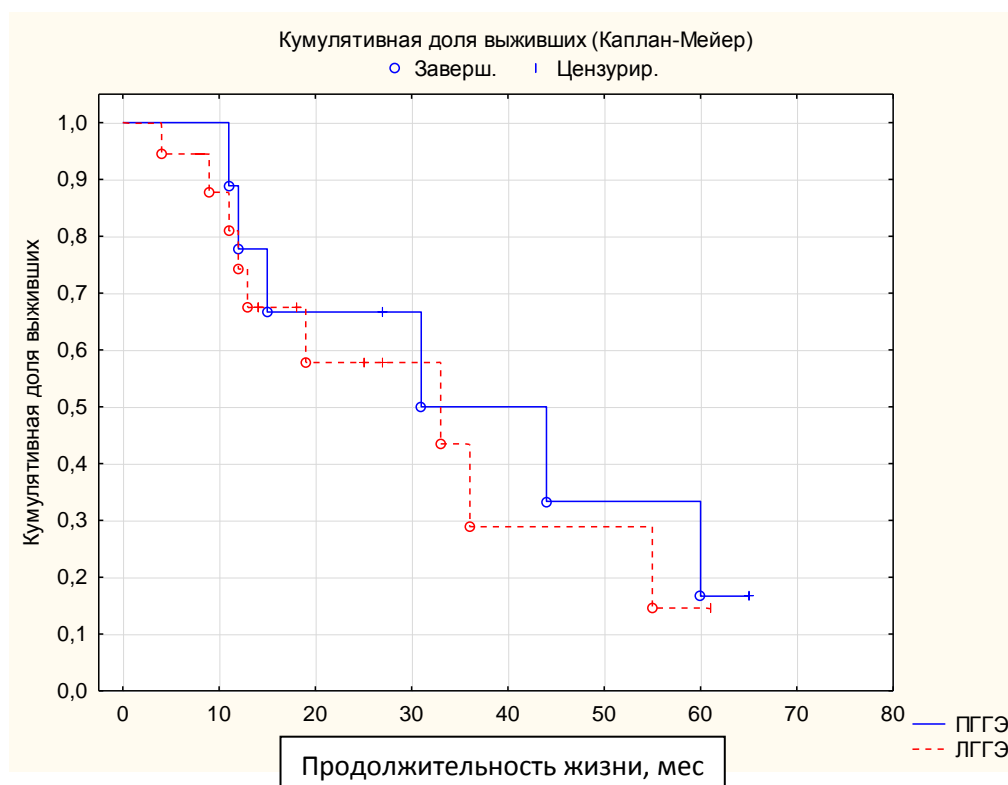


Рис. 4.11 Сравнительный анализ выживаемости в зависимости от варианта резекции печени.

При сравнении этих двух групп статистически достоверной разницы не получено, что подтверждает обязательную интраоперационную биопсию при выборе варианта гемигепатэктомии.

Также выполнен сравнительный анализ отдаленных результатов в зависимости от резекции печени с первым сегментом и без него (рис. 4.12). Несмотря на то, что в настоящее время принято считать резекцию I сегмента хирургической опцией в большинстве случаев, статистически значимой разницы между сформированными группами не получено. 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.

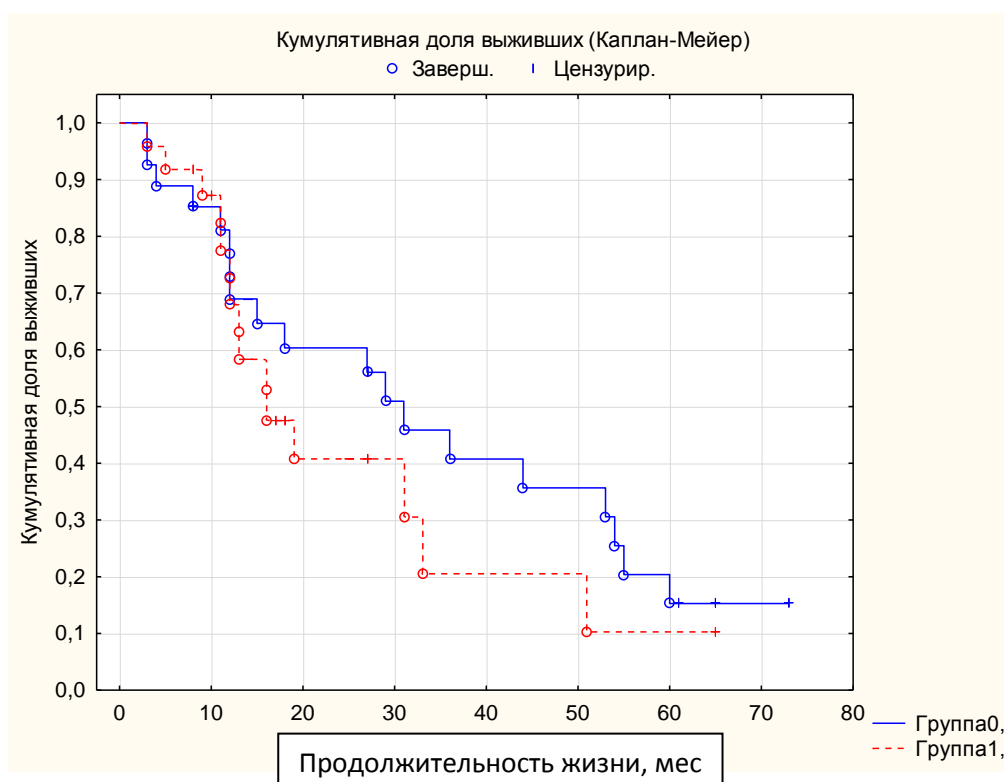


Рис. 4.12 Сравнительный анализ выживаемости в зависимости от резекции печени с I сегментом и без него.

4.3. Расширенные критерии и классификация радикальности операций

В настоящее время согласно классификации Международного противоракового союза (1987 г.) под радикальностью операции понимают отсутствие опухолевых клеток в крае резекции желчных протоков, печени (круговой срез), резецированных сосудов по макро- и микроскопическим данным. Выделяют три степени радикальности: R0 – нет данных за резидуальную опухоль, R1 – имеются микроскопические данные за резидуальную опухоль, R2 – имеются и макро- и микроскопические данные за резидуальную опухоль.

Анализ показал, что при R0 резекциях 5-летняя выживаемость составляет 32%, т.е. этого рубежа достигает всего 1/3 из оперированных пациентов. Также с помощью регрессионного монофакторного анализа выявлено, что степень дифференцировки, периневральная инвазия, глубина инвазии стенки желчного протока (с инвазией всей стенки и выходом клеток за ее пределы), опухолевые клетки в крае резекции являются факторами, достоверно влияющими на выживаемость. В то же время при полифакторном анализе только лимфососудистая инвазия является статистически значимым предиктором. Вероятно, данный факт, можно объяснить тем, что основной путь распространения опухолевых клеток связывают с лимфатическими сосудами, инвазию которых наблюдают в 88% случаев.

В связи с вышеизложенными результатами были разработаны расширенные критерии оценки радикальности операции. Для этого отобраны морфологические параметры, представленные в табл. 4.2.

Таблица 4.2

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 считается, что операция проведена в радикальном варианте, т.е. достигнут статус резекции R0. При отрицательном результате 5-7 факторов необходимо считать такую операцию условно радикальной, т.е. достигнут статус резекции R1 (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.

Для оценки отдаленных результатов и подтверждения значимости расширенных критериев радикальности операции в зависимости от количества факторов выполнен сравнительный анализ. Для этого все пациенты были разделены на две группы: в первую группу вошли пациенты, у которых наблюдалось не более двух положительных факторов (со статусом резекции R0 и R1; количество факторов R+1-2). Во вторую – 3 и более положительных факторов (со статусом резекции R1+; количество факторов R+3-7) (рис. 4.13).

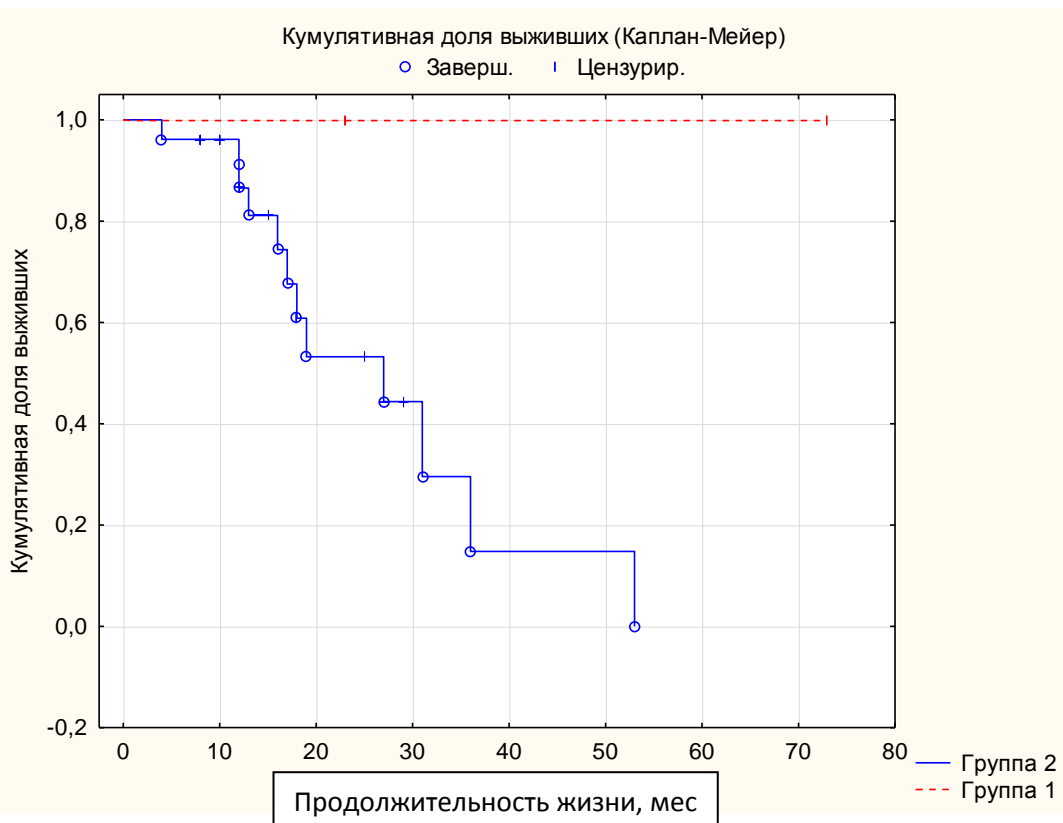


Рис. 4.13 Сравнительный анализ выживаемости в зависимости от количества положительных факторов радикальности (R+).

Интересны результаты, полученные при сравнении данных групп. Прежде всего, необходимо подчеркнуть, что между ними получена достоверно значимая разница в выживаемости ($p=0,004$). На рисунке 4.14 наглядно иллюстрированы части выживших пациентов в зависимости от степени радикальности. Кривая выживаемости пациентов, которым выполнена резекция в объеме R0 (количество положительных факторов R0) или R1 (количество положительных факторов от 0 до 2, т.е. R+1-2) имеет горизонтальное направление, т.е. ее граничные точки начала и конца находятся на одной линии на уровне единицы (выжившие пациенты составляют 100%). В то время как кривая выживаемости пациентов с количеством факторов R+3-7 характеризуется зигзагообразной формой и на рубеже 55 месяцев достигает нулевой выживаемости.

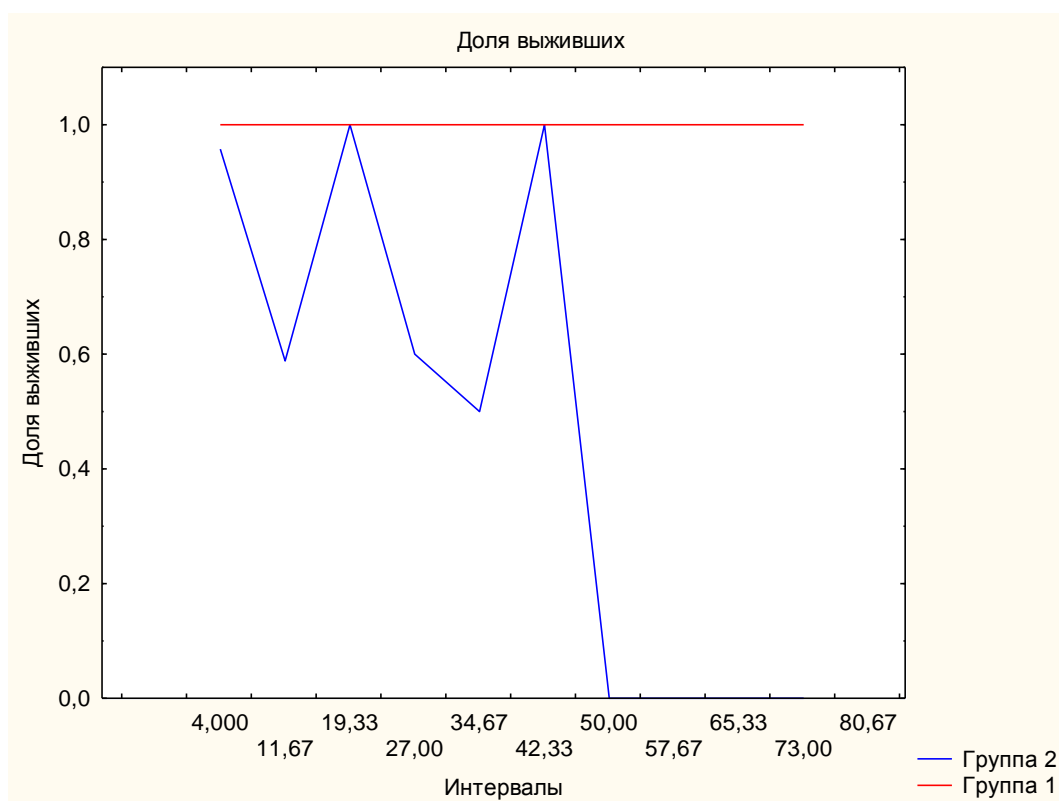


Рис. 4.14 Диаграмма, иллюстрирующая части живых пациентов в зависимости от количества положительных факторов (R+).

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. 4.3).

Таблица 4.3

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.

4.4. Резектабельность опухоли с учетом индивидуального прогноза (ретро- и проспективная оценка отдаленных результатов)

Критериями нерезектабельности опухоли Клацкина принято считать: билобарное поражение секторальных желчных протоков, вовлечение конfluence воротной вены и ее ветвей, двустороннее поражение печеночных артерий и конfluence воротной вены, унилобарное поражение печеночной артерии с подтвержденной распространенной контралатеральной инвазией печеночного протока, отдаленные метастазы в параортальные л/у и л/у за пределами брюшной полости, билобарные метастазы в печень, наличие контралатеральной атрофии доли и внепеченочные метастазы в легкие, кости, брюшину. В то же время даже при отсутствии вышеуказанных критериев проведенная операция далеко не всегда дает удовлетворительные отдаленные результаты. В связи с чем мы предлагаем помимо определения критериев нерезектабельности до операции, определять индивидуальный прогноз после нее. Для этого на основании выполненного статистического анализа, кроме клинико-инструментальных критериев указанных выше, были отобраны следующие морфологические и молекулярные критерии, представленные в таблице 4.4.

Таблица 4.4

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

* По результатам гистологического и ИГХ заключения.

Вышеуказанные критерии были определены у 22 пациентов (ретроспективно). Следует отметить, что по результатам проведенного корреляционно-регрессионного анализа (гл. 3, раздел 3.3) выявлена следующая особенность: при наличии положительной экспрессии N-cadherin выживаемость падает, в свою очередь при высокой экспрессии COX2 наблюдается снижение выживаемости (табл. 4.5).

Таблица 4.5

Результаты морфологического и ИГХ исследования (n=22)

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 22 пациентов проведено оперативное лечение в объеме резекции печени и желчных протоков: 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 в главе 5). У 21 пациентов из 22 прогноз совпал с результатами в отдаленном периоде (табл. 4.6).

Выживаемость в отдаленном периоде

N	Общий балл, %	Выживаемость	
		Прогнозируемая, год	Фактическая, мес.
1	75	1-2	14
2	43	>2	69
3	75	1-2	14
4	87	<1	11
5	37	>2	53
6	87	<1	11
7	75	1-2	13
8	18	>2	79
9	50	1-2, >2	36
10	16	>2	71
11	87	<1	11
12	87	<1	10
13	56	1-2	23
14	68	1-2	13
15	75	1-2	15
16	50	1-2	28
17	50	1-2	23
18	62	1-2	19
19	75	1-2	14
20	37	>2	53
21	12	>2	73
22	87	<1	11

С целью определения точности прогностической шкалы, а также улучшения отдаленных результатов хирургического лечения нами проведена их проспективная оценка по вышеописанным новым 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 вероятность выживаемости менее 1 года (описание в главе 5).

1. Пациентка М., ИБ №409-2016 (табл.4.7).

Пациентке выполнена ЛГГЭ, резекция I сегмента печени, лимфодиссекция из ГДС, резекция внепеченочных желчных протоков, гепатикоеюностомия.

Таблица 4.7

Критерии оценки прогноза

№	Фактор	Результат
1	Микрососудистая инвазия	Есть
2	Лимфососудистая инвазия	Есть
3	Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока	Есть
4	Инвазия в печень	Нет
5	Периневральная инвазия	Есть
6	Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	Есть
7	Опухолевые клетки в л/у	Есть

Расчитанный прогноз: плохой прогноз (вариант 3), продолжительность жизни более 2 лет составляет 0%, от 1 года до 2 лет - 17%, менее 1 года - 83%, то есть у пациента имеется очень высокая вероятность выживаемости менее 1 года. Больная живет 25 мес.

2. Пациент В., ИБ №1007-2016 (табл. 4.8).

Пациенту выполнена ПГГЭ с резекцией 4В сегмента, резекция I сегмента печени, лимфодиссекция из ГДС, резекция внепеченочных желчных протоков, гепатикоеюностомия.

Таблица 4.8

Критерии оценки прогноза

№	Фактор	Результат
1	Микрососудистая инвазия	Нет
2	Лимфососудистая инвазия	Есть
3	Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока	Нет
4	Инвазия в печень	Нет
5	Периневральная инвазия	Есть
6	Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	Нет
7	Опухолевые клетки в л/у	Нет

Расчитанный прогноз: хороший прогноз (вариант 1), выживаемость более 2 лет составляет 100%, менее 2 лет - 0%. Пациент живет 27 месяцев.

3. Пациент Г., ИБ №1535-2016 (табл. 4.9).

Пациенту выполнена ЛГГЭ, резекция I сегмента печени, лимфодиссекция из ГДС, резекция внепеченочных желчных протоков, гепатикоеюностомия.

Таблица 4.9

Критерии оценки прогноза

№	Фактор	Результат
1	Микрососудистая инвазия	Есть
2	Лимфососудистая инвазия	Есть
3	Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока	Есть
4	Инвазия в печень	Есть
5	Периневральная инвазия	Есть
6	Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	Есть
7	Опухолевые клетки в л/у	Есть

Расчитанный прогноз: плохой прогноз (вариант 3), продолжительность жизни более 2 лет составляет 0%, от 1 года до 2 лет - 17%, менее 1 года - 83%, то есть у пациента имеется очень высокая вероятность выживаемости менее 1 года. Больной прожил 11 мес., наблюдение закончено.

4. Пациент И., ИБ №2163-2016 (табл. 4.10).

Пациенту выполнена ЛГГЭ, резекция I сегмента печени, лимфодиссекция из ГДС, резекция внепеченочных желчных протоков, гепатикоеюностомия.

Таблица 4.10

Критерии оценки прогноза

№	Фактор	Результат
1	Микрососудистая инвазия	Есть
2	Лимфососудистая инвазия	Есть
3	Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока	Есть
4	Инвазия в печень	Есть
5	Периневральная инвазия	Есть
6	Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	Есть
7	Опухолевые клетки в л/у	Нет

Расчитанный прогноз: плохой прогноз (вариант 3), продолжительность жизни более 2 лет составляет 0%, от 1 года до 2 лет - 17%, менее 1 года - 83%, то есть у пациента имеется очень высокая вероятность выживаемости менее 1 года. Больной прожил 15 мес., наблюдение закончено.

5. Пациент К., ИБ №2466-2016 (табл. 4.11).

Пациенту выполнена ЛГГЭ, резекция I сегмента печени, лимфодиссекция из ГДС, резекция внепеченочных желчных протоков, гепатикоеюностомия.

Таблица 4.11

Критерии оценки прогноза

№	Фактор	Результат
1	Микрососудистая инвазия	Нет
2	Лимфососудистая инвазия	Есть
3	Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока	Нет
4	Инвазия в печень	Есть
5	Периневральная инвазия	Есть
6	Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	Есть
7	Опухолевые клетки в л/у	Есть

Расчитанный прогноз: плохой прогноз (вариант 3), продолжительность жизни более 2 лет составляет 0%, от 1 года до 2 лет - 17%, менее 1 года - 83%, то есть у пациента имеется очень высокая вероятность выживаемости менее 1 года. Наблюдение в течение 6 мес., в дальнейшем связь с пациентом утрачена.

6. Пациент К., ИБ 2463-2016 (табл. 4.12).

Выполнена левосторонняя гемигепатэктомия, лимфодиссекция из гепатодуоденальной связки, резекция внепеченочных желчных протоков, гепатикоеюностомия.

Таблица 4.12

Критерии оценки прогноза

№	Фактор	Результат
1	Микрососудистая инвазия	Нет
2	Лимфососудистая инвазия	Есть
3	Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока	Есть
4	Инвазия в печень	Нет
5	Периневральная инвазия	Есть
6	Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	Есть
7	Опухолевые клетки в л/у	Нет

Расчитанный прогноз: умеренный прогноз (вариант 2), выживаемость более 2 лет составляет 29%, от 1 года до 2 лет 71% - менее 1 года - 0%, то есть вероятность выживаемости от 1 до 2 лет. Пациент жив 22 мес.

7. Пациент Б., ИБ 3184-2016 (табл. 4.13).

Выполнена левосторонняя гемигепатэктомия, I сегмента печени, лимфодиссекция из гепатодуоденальной связки, резекция внепеченочных желчных протоков, гепатикоюностомия.

Таблица 4.13

Критерии оценки прогноза

№	Фактор	Результат
1	Микрососудистая инвазия	Нет
2	Лимфососудистая инвазия	Есть
3	Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока	Нет
4	Инвазия в печень	Нет
5	Периневральная инвазия	Есть
6	Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	Есть
7	Опухолевые клетки в л/у	Нет

Расчитанный прогноз: умеренный прогноз (вариант 2), выживаемость более 2 лет составляет 29%, от 1 года до 2 лет 71% - менее 1 года - 0%, то есть вероятность выживаемости от 1 до 2 лет. Пациент жив в течение 16 мес., связь с пациентом утеряна, наблюдение закончено.

8. Пациент А., ИБ 3293-2016 (табл. 4.14).

Выполнена правосторонняя гемигепатэктомия, лимфодиссекция из гепатодуоденальной связки, резекция внепеченочных желчных протоков, гепатикоеюностомия.

Таблица 4.14

Критерии оценки прогноза

№	Фактор	Результат
1	Микрососудистая инвазия	Есть
2	Лимфососудистая инвазия	Есть
3	Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока	Есть
4	Инвазия в печень	Есть
5	Периневральная инвазия	Есть
6	Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	Есть
7	Опухолевые клетки в л/у	Нет

Расчитанный прогноз: плохой прогноз (вариант 3), продолжительность жизни более 2 лет составляет 0%, от 1 года до 2 лет - 17%, менее 1 года - 83%, то есть у пациента имеется очень высокая вероятность выживаемости менее 1 года. Наблюдение в течение 22 мес. В настоящее время имеется рецидив.

9. Пациент Я., ИБ 4422-2016 (табл. 4.15).

Выполнена правосторонняя гемигепатэктомия, резекция I сегмента, лимфодиссекция из гепатодуоденальной связки, резекция внепеченочных желчных протоков, гепатикоеюностомия.

Таблица 4.15

Критерии оценки прогноза

№	Фактор	Результат
1	Микрососудистая инвазия	Нет
2	Лимфососудистая инвазия	Есть
3	Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока	Есть
4	Инвазия в печень	Есть
5	Периневральная инвазия	Есть
6	Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	Есть
7	Опухолевые клетки в л/у	Нет

Расчитанный прогноз: плохой прогноз (вариант 3), продолжительность жизни более 2 лет составляет 0%, от 1 года до 2 лет - 17%, менее 1 года - 83%, то есть у пациента имеется очень высокая вероятность выживаемости менее 1 года. Наблюдение в течение 17 мес. В настоящее время имеется местный рецидив, МТС в печень.

10. Пациент Б., ИБ 4664-2016 (табл. 4.16).

Выполнена правосторонняя гемигепатэктомия, резекция I сегмента, лимфодиссекция из гепатодуоденальной связки, резекция внепеченочных желчных протоков, гепатикоеюностомия.

Таблица 4.16

Критерии оценки прогноза

№	Фактор	Результат
1	Микрососудистая инвазия	Есть
2	Лимфососудистая инвазия	Есть
3	Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока	Есть
4	Инвазия в печень	Есть
5	Периневральная инвазия	Есть
6	Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	Есть
7	Опухолевые клетки в л/у	Нет

Расчитанный прогноз: плохой прогноз (вариант 3), продолжительность жизни более 2 лет составляет 0%, от 1 года до 2 лет - 17%, менее 1 года - 83%, то есть у пациента имеется очень высокая вероятность выживаемости менее 1 года. Пациентка прожила 10 мес.

11. Пациент Б., ИБ 5310-2016 (табл. 4.17).

Выполнена левосторонняя гемигепатэктомия, лимфодиссекция из гепатодуоденальной связки, резекция внепеченочных желчных протоков, гепатикоеюностомия.

Таблица 4.17

Критерии оценки прогноза

№	Фактор	Результат
1	Микрососудистая инвазия	Нет
2	Лимфососудистая инвазия	Есть
3	Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока	Есть
4	Инвазия в печень	Нет
5	Периневральная инвазия	Есть
6	Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	Есть
7	Опухолевые клетки в л/у	Нет

Расчитанный прогноз: умеренный прогноз (вариант 2), выживаемость более 2 лет составляет 29%, от 1 года до 2 лет 71% - менее 1 года - 0%, то есть вероятность выживаемости от 1 до 2 лет. Пациент жив в течение 17 мес., в настоящее время имеется рецидив.

12. Пациент К., ИБ 1214-2017 (табл. 4.18).

Выполнена правосторонняя гемигепатэктомия, I сегмента печени, лимфодиссекция из гепатодуоденальной связки, резекция внепеченочных желчных протоков, гепатикоеюностомия.

Таблица 4.18

Критерии оценки прогноза

№	Фактор	Результат
1	Микрососудистая инвазия	Есть
2	Лимфососудистая инвазия	Есть
3	Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока	Нет
4	Инвазия в печень	Есть
5	Периневральная инвазия	Есть
6	Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	Есть
7	Опухолевые клетки в л/у	Есть

Расчитанный прогноз: плохой прогноз (вариант 3), продолжительность жизни более 2 лет составляет 0%, от 1 года до 2 лет - 17%, менее 1 года - 83%, то есть у пациента имеется очень высокая вероятность выживаемости менее 1 года. Время наблюдения составило 9 месяцев, в дальнейшем связь с пациентом утеряна.

13. Пациент В., ИБ 6392-2016-2017 (табл. 4.19).

Пациенту выполнена левосторонняя гемигепатэктомия, лимфодиссекция из ГДС, гепатикоеюностомия.

Таблица 4.19

Критерии оценки прогноза

№	Фактор	Результат
1	Микрососудистая инвазия	Есть
2	Лимфососудистая инвазия	Есть
3	Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока	Нет
4	Инвазия в печень	Есть
5	Периневральная инвазия	Есть
6	Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	Есть
7	Опухолевые клетки в л/у	Нет

Расчитанный прогноз: плохой прогноз (вариант 3), продолжительность жизни более 2 лет составляет 0%, от 1 года до 2 лет - 17%, менее 1 года - 83%, то есть вероятность выживаемости менее 1 года. Пациент жив, находится под наблюдением 17 месяцев.

14. Пациентка Н., ИБ 6393-2016-2017 (табл. 4.20).

Пациентке выполнена левосторонняя гемигепатэктомия с резекцией I сегмента, лимфодиссекция из ГДС, гепатикоюностомия.

Таблица 4.20

Критерии оценки прогноза

№	Фактор	Результат
1	Микрососудистая инвазия	Есть
2	Лимфососудистая инвазия	Есть
3	Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока	Нет
4	Инвазия в печень	Нет
5	Периневральная инвазия	Есть
6	Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	Есть
7	Опухолевые клетки в л/у	Нет

Расчитанный прогноз: умеренный прогноз (вариант 2), выживаемость более 2 лет составляет 29%, от 1 года до 2 лет 71% - менее 1 года - 0%, то есть вероятность выживаемости от 1 до 2 лет. Продолжительность жизни составила 13 месяцев. В настоящее время наблюдение закончено, связь с пациенткой утеряна.

15. Пациент Г., ИБ 3230-2017 (табл. 4.21).

Пациенту выполнена холецистэктомия, резекция гепатикохоледоха с конфлюенсом, лимфодиссекция из ГДС, гепатикоюностомия.

Таблица 4.21

Критерии оценки прогноза

№	Фактор	Результат
1	Микрососудистая инвазия	Есть
2	Лимфососудистая инвазия	Есть
3	Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока	Нет
4	Инвазия в печень	-
5	Периневральная инвазия	Есть
6	Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	Есть
7	Опухолевые клетки в л/у	Нет

Расчитанный прогноз: умеренный прогноз (вариант 2), выживаемость более 2 лет составляет 29%, от 1 года до 2 лет 71% - менее 1 года - 0%, то есть вероятность выживаемости от 1 до 2 лет. Пациент жив, время наблюдения составляет 11 мес.

16. Пациент Ш., ИБ 4064-2017 (табл. 4.22).

Проведена операция: левосторонняя гемигепатэктомия, лимфодиссекция из ГДС, гепатикоеюностомия.

Таблица 4.22

Критерии оценки прогноза

№	Фактор	Результат
1	Микрососудистая инвазия	Есть
2	Лимфососудистая инвазия	Есть
3	Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока	Есть
4	Инвазия в печень	Нет
5	Периневральная инвазия	Нет
6	Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	Нет
7	Опухолевые клетки в л/у	Есть

Расчитанный прогноз: умеренный прогноз (вариант 2), выживаемость более 2 лет составляет 29%, от 1 года до 2 лет 71% - менее 1 года - 0%. Пациент жив, время наблюдения составляет 11 месяцев.

17. Пациент А., ИБ 4607-2017 (табл. 4.23).

Пациенту выполнена холецистэктомия, резекция гепатикохоледоха, гепатикоеюностомия.

Таблица 4.23

Критерии оценки прогноза

№	Фактор	Результат
1	Микрососудистая инвазия	Есть
2	Лимфососудистая инвазия	Есть
3	Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока	Есть
4	Инвазия в печень	Нет
5	Периневральная инвазия	Есть
6	Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	Есть
7	Опухолевые клетки в л/у	Нет

Расчитанный прогноз: плохой прогноз (вариант 3), продолжительность жизни более 2 лет составляет 0%, от 1 года до 2 лет - 17%, менее 1 года - 83%, то есть вероятность выживаемости менее 1 года. Пациент жив, время наблюдения составляет 10 мес.

18. Пациент З., ИБ 5529-2017 (табл. 4.24).

Пациенту выполнена резекция 4,5 сегмента печени, холецистэктомия, резекция гепатикохоледоха, гепатикоеюностомия.

Таблица 4.24

Критерии оценки прогноза

№	Фактор	Результат
1	Микрососудистая инвазия	Нет
2	Лимфососудистая инвазия	Нет
3	Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока	Нет
4	Инвазия в печень	Нет
5	Периневральная инвазия	Нет
6	Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	Нет
7	Опухолевые клетки в л/у	Нет

Расчитанный прогноз: хороший прогноз (вариант 1), выживаемость более 2 лет составляет 100%, менее 2 лет - 0%. Пациент жив, в течение 9 месяцев пациент находится под наблюдением.

19.Пациентка А., ИБ 6216-2017 (табл. 4.25).

Пациентке выполнена левосторонняя расширенная гемигепатэктомия с резекцией I сегмента, лимфодиссекция из ГДС, гепатикоеюностомия.

Таблица 4.25

Критерии оценки прогноза

№	Фактор	Результат
1	Микрососудистая инвазия	Есть
2	Лимфососудистая инвазия	Есть
3	Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока	Нет
4	Инвазия в печень	Есть
5	Периневральная инвазия	Есть
6	Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	Есть
7	Опухолевые клетки в л/у	Нет

Расчитанный прогноз: плохой прогноз (вариант 3), продолжительность жизни более 2 лет составляет 0%, от 1 года до 2 лет - 17%, менее 1 года - 83%, то есть вероятность выживаемости менее 1 года. Срок наблюдения составил 7 мес., в дальнейшем связь с пациенткой утеряна.

Результаты проспективной оценки представлены в табл. 4.26.

Таблица 4.26

Результаты проспективной оценки шкалы 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%).

4.5. Паренхимосохраняющие расширенные гемигепатэктомии (новый метод)

В настоящее время при IV типе по Bismuth-Corlette, как правило, выполняют стандартную или расширенную гемигепатэктомию. Последний вариант выполняется при распространении опухолевого процесса на 4 В сегмент печени. В тех случаях когда речь идет о низких функциональных резервах печени, связанных с малым объемом остающейся печеночной паренхимы, выполняется эмболизация воротной вены или же так называемая операция ALPPS. В то же время при сохранении паренхимы печени за счет 4 А сегмента при правосторонней расширенной гемигепатэктомии у ряда пациентов позволяет отказаться от указанных инвазивных методов и снизить риск развития пострезекционной печеночной недостаточности.

Разработана новая методика паренхимосохраняющей расширенной правосторонней гемигепатэктомии (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 А 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 УЗИ 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. 4.15). Среднюю печеночную вену интрапаренхиматозно перевязывают и пересекают в 4-5 см от места ее вхождения в общий ствол с левой печеночной веной (рис.4.16).

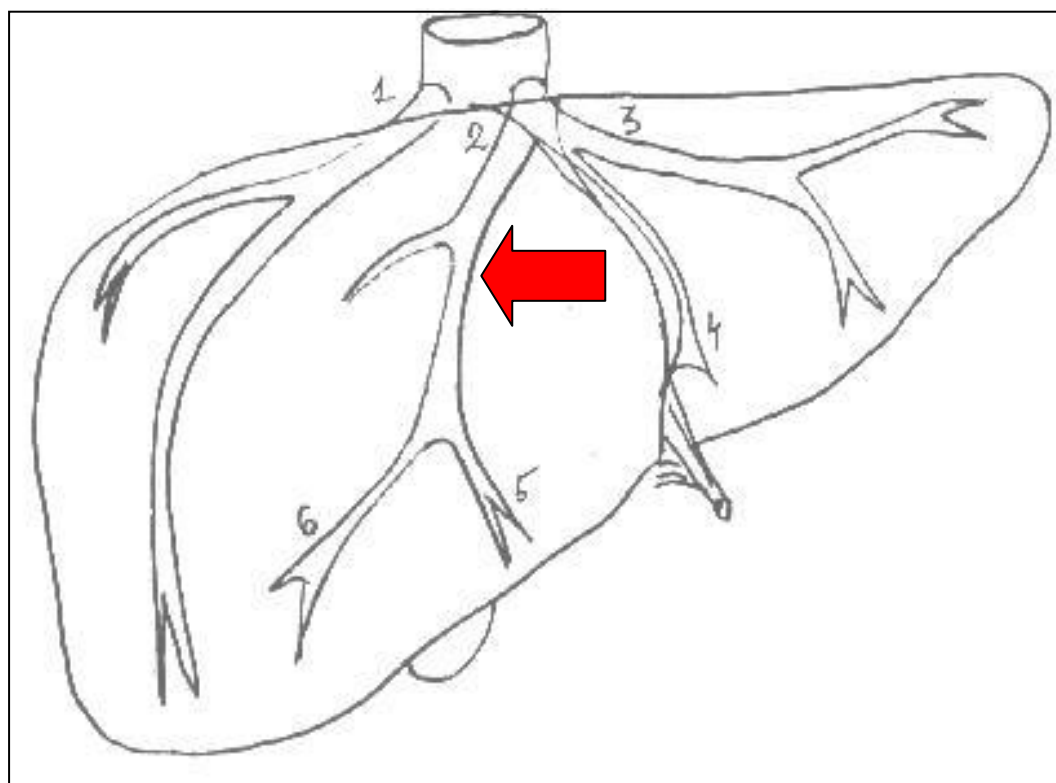


Рис. 4.15 Стрелкой указана граница лигирования средней печеночной вены. Цифрами обозначены печеночные вены.

С помощью УЗИ 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. 4.16). В процессе разделения паренхимы печени перевязывают ветви от средней печеночной вены, а также ветви от левой воротной вены, идущие к данному сегменту.

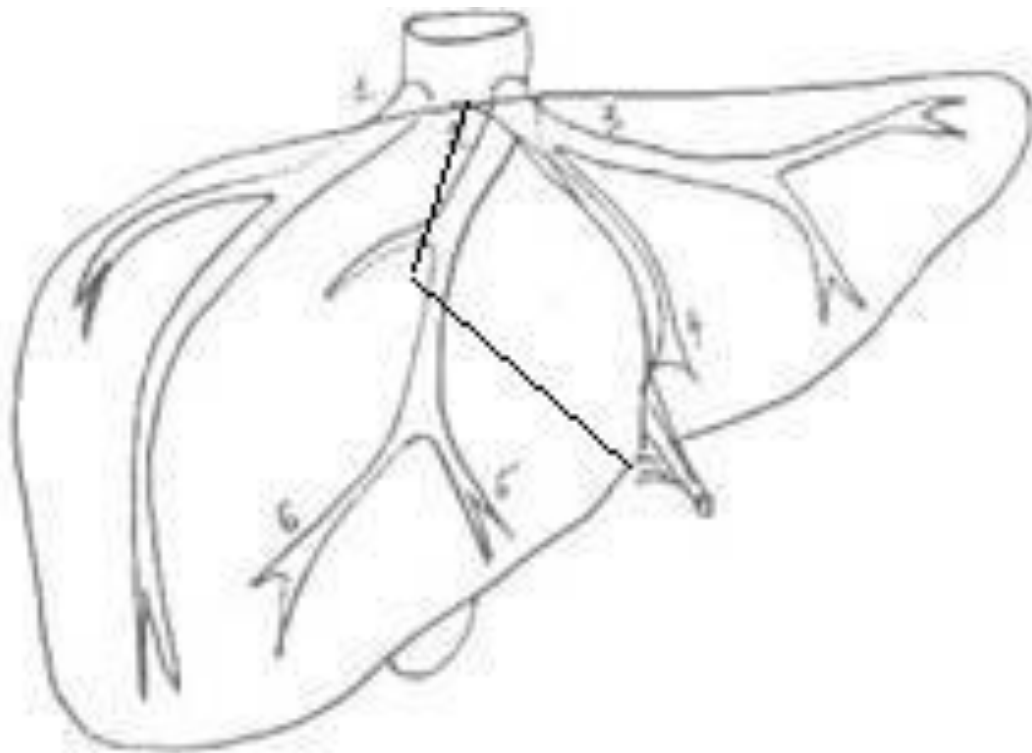


Рис. 4.16 Линия резекции печени с сохранением средней печеночной вены.

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.

Ниже приводим клинические примеры использования методика и прогнозирования.

Пример 1.

Пациент Х., 70 лет (и/б 954-17), диагноз: опухоль Клацкина, тип IV по Бисмуту с инвазией правой печеночной артерии и правой воротной вены. T3NxM0. Наружное дренирование желчных протоков правой и левой долей печени в феврале 2017 г.

По данным МРТ, МРХПГ имеются признаки билиарной гипертензии, разобщение долевых протоков на уровне конfluence (рис. 4.17, 4.18).

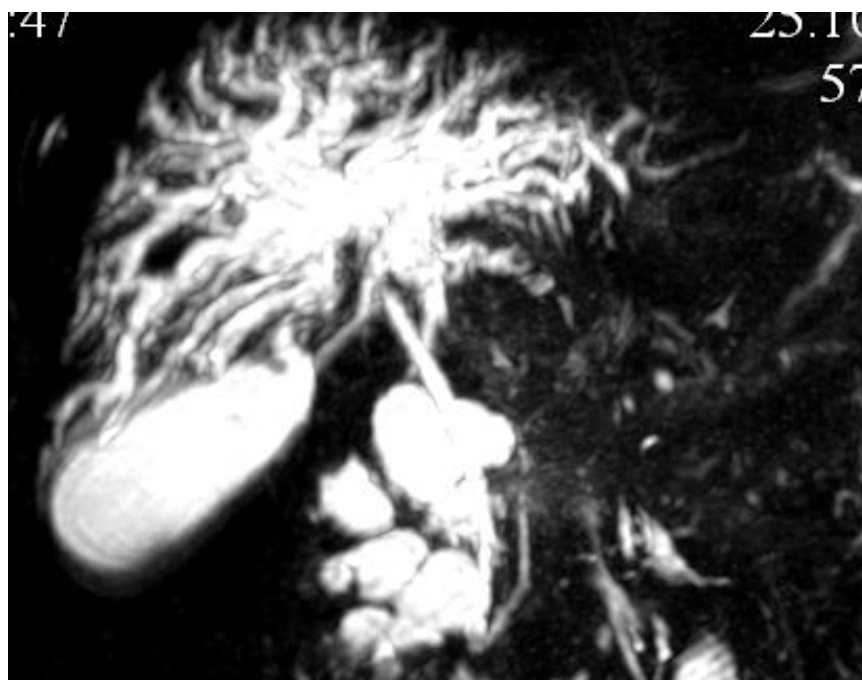


Рис. 4.17 Холангиограмма больного Х., 70 лет (и/б 954-17). Расширенные внутрипеченочные желчные протоки.

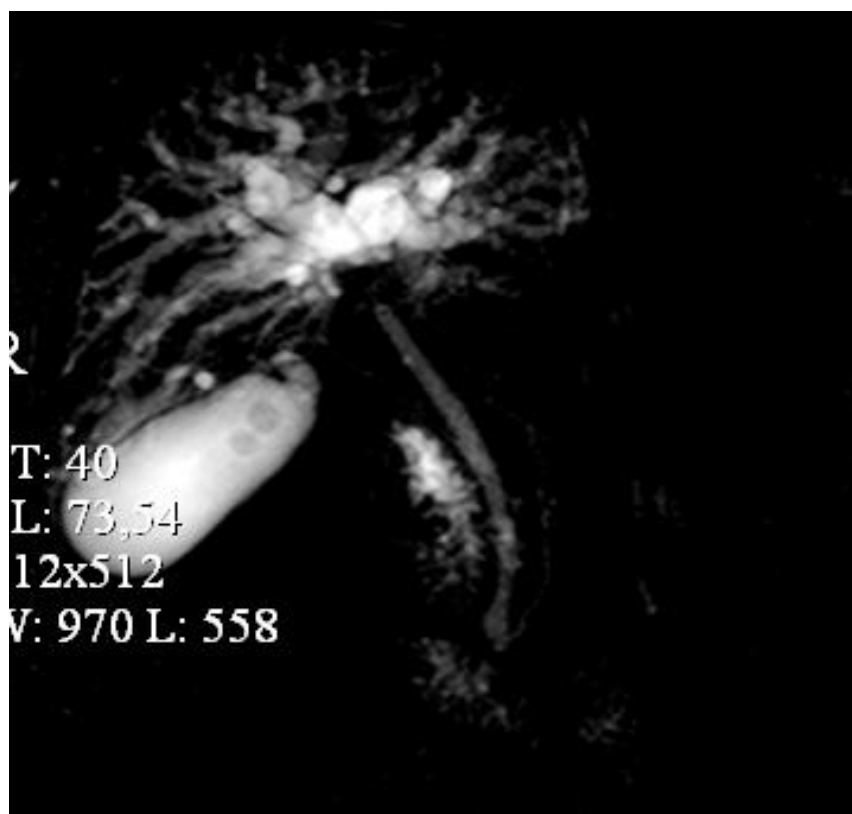


Рис. 4.18 Холангиограмма больного Х., 70 лет (и/б 954-17). Расширенные внутрипеченочные желчные протоки. Блок на уровне конфлюенса желчных протоков.

Расчет вероятности наличия канцероматоза до операции.

Исходные данные представлены в табл.4.27.

Таблица 4.27

Балльная оценка факторов

Критерий опухоли	Балльная оценка
Стадия TNM (I-IV)	1
Поражение регионарных лимфоузлов по данным КТ	1
Поражение отдаленных лимфоузлов по данным КТ	2
Поражение воротной вены по данным УЗИ и КТ	2
Наличие асцита по данным КТ	1

Расчет: $P = (1+1+2+2+1)/16 \times 100\% = 43,8\%$, что соответствует варианту 1 (вероятность перитонеального канцероматоза = 0%). Поражения париетальной брюшины не выявлено во время операции.

01.03.17 выполнена РПГГЭ с сохранением 4А сегмента (по предложенной нами методике), резекция I сегмента печени, лимфодиссекция из ГДС, иссечение общего печеночного протока, правого и левого долевых протоков, холедоха, холецистэктомия, гепатикоеюностомия на петле по Ру. (рис. 4.19-4.22). Из особенностей сосудистой анатомии печени: правая печеночная артерия отдельным стволом отходит от аорты, имеет низкое деление на переднюю и заднюю секторальные ветви. Левая печеночная артерия также отходит от аорты отдельным стволом.

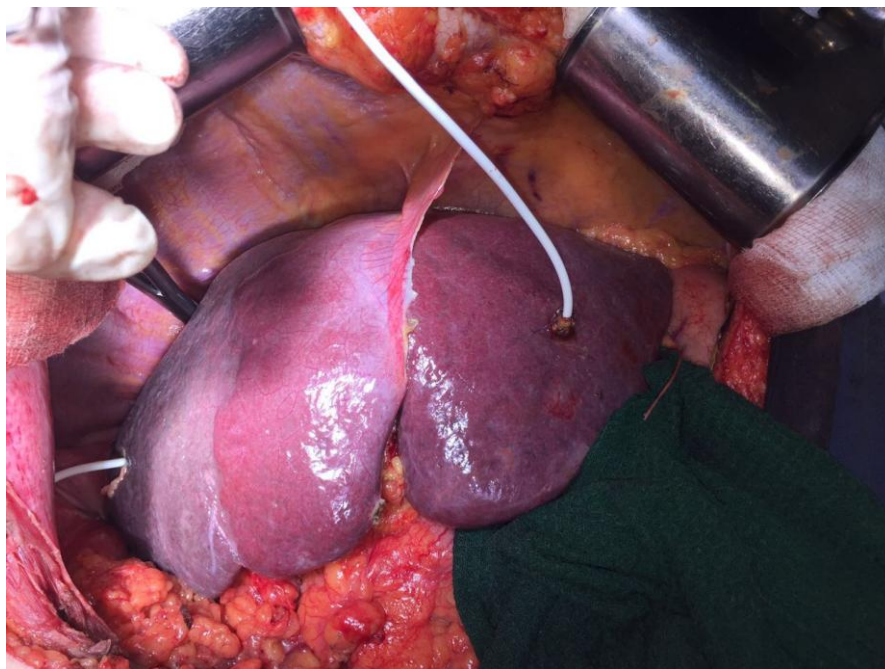


Рис. 4.19 Интраоперационное фото больного Х., 70 лет (и/б 954-17). Отчетливо видна линия демаркации на границе левой и правой долей печени без перевязки сосудов (правая воротная вена и печеночная артерия находятся в опухолевом инфильтрате).

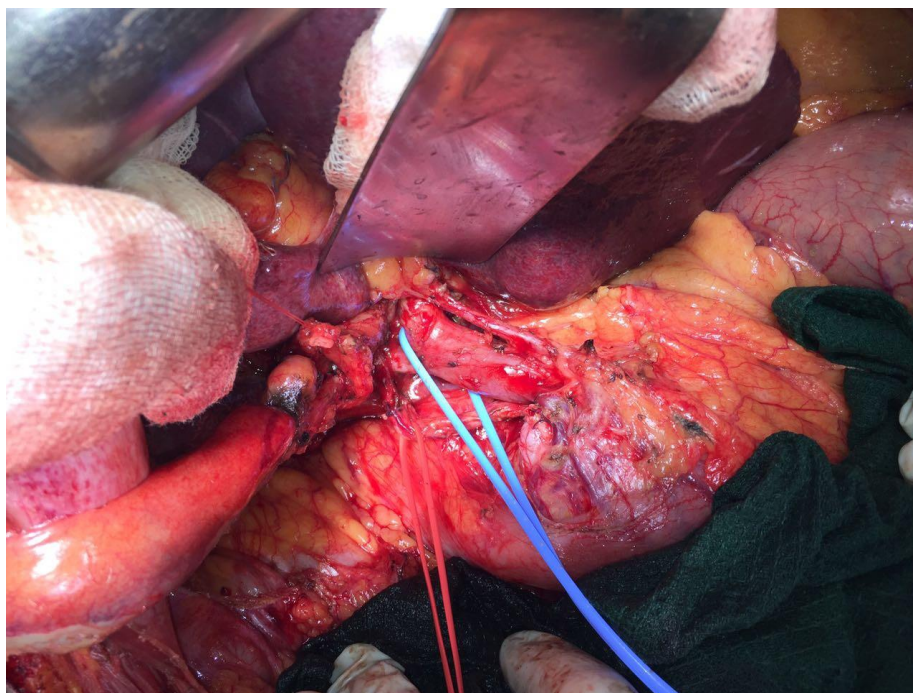


Рис. 4.20 Интраоперационное фото больного Х., 70 лет (и/б 954-17). Видна воротная вена с ее ветвями (правая вена взята на синюю держалку). Левая и правая печеночные артерии. Опухоль конфлюенса желчных протоков с инфильтрацией правой воротной вены и печеночной артерии. Общий желчный проток пересечен.



Рис. 4.21 Интраоперационное фото больного Х., 70 лет (и/б 954-17). Правая доля печени, 4В сегмент с опухолью общего желчного протока с конфлюенсом.

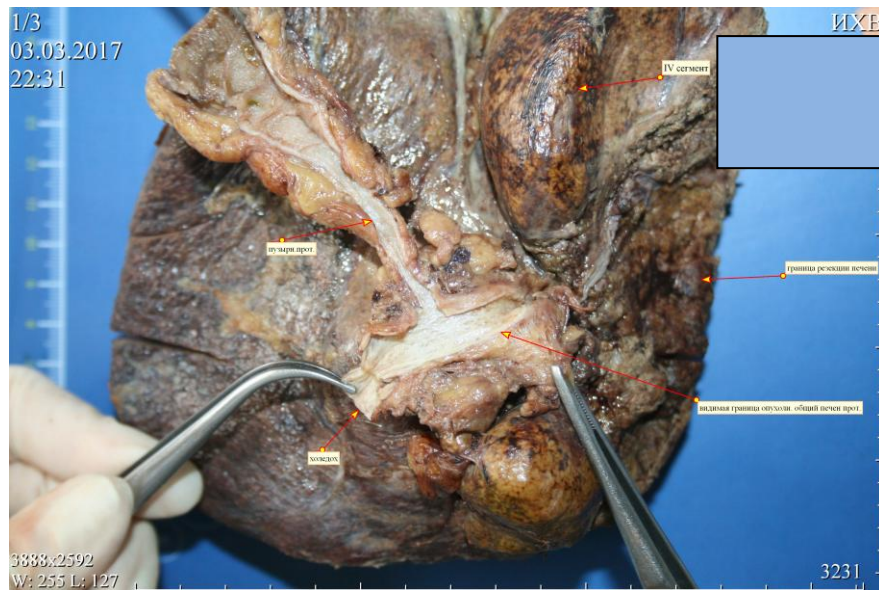


Рис. 4.22 Фото больного Х., 70 лет (и/б 954-17). Правая доля печени, 4В сегмент с опухолью обеих желчных протоков и конфлюенсом.

Гистологическое исследование (5100 и 5133/17) от 03.03.17: Низкодифференцированная аденокарцинома панкреато-билиарного типа внепеченочных желчных протоков с поражением общего печеночного протока, протоков I сегмента, правого долевого протока, правой воротной вены и правой печеночной артерии (pT3, pN1(1\7); cM0; G3; R1, Pn1, L, V1).

После операции признаков печеночной недостаточности не наблюдали.

На основании морфологических параметров после операции нами был определен прогноз заболевания.

Исходные данные факторов риска (табл.4.28):

Таблица 4.28

Оценка факторов риска

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

У больной имеется 7 положительных факторов риска, 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 вероятность выживаемости менее 1 года. При наблюдении в отдаленном периоде пациент прожил 3 мес.

Пример 2.

Пациентка Б., 57 лет (и/б 164-2012), диагноз: опухоль Клацкина с инвазией в воротную вену, IV тип по Bismuth-Corlette. T4N0M0. Механическая желтуха.

По данным МРХГ имеются признаки билиарной гипертензии, блок на уровне обеих долей протоков (рис. 4.22).

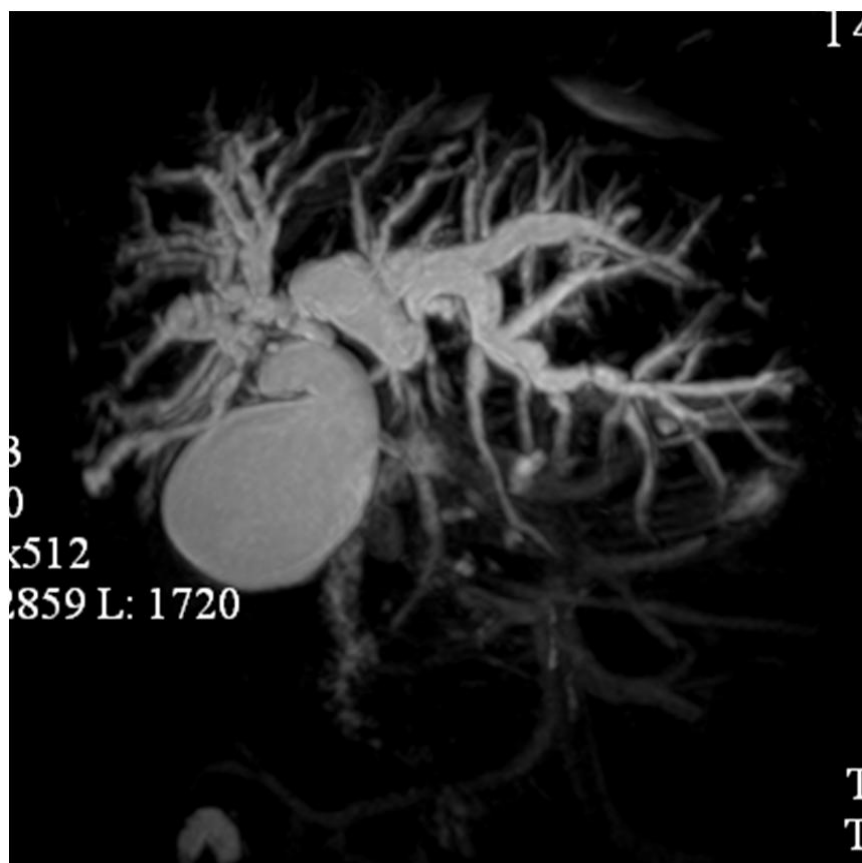


Рис. 4.22 Холангиограмма больной Б., 57 лет (и/б 164-2012). Расширенные внутрипеченочные желчные протоки.

По данным КТ органов брюшной полости инвазия опухоли в воротную вену (рис. 4.23, 4.24).

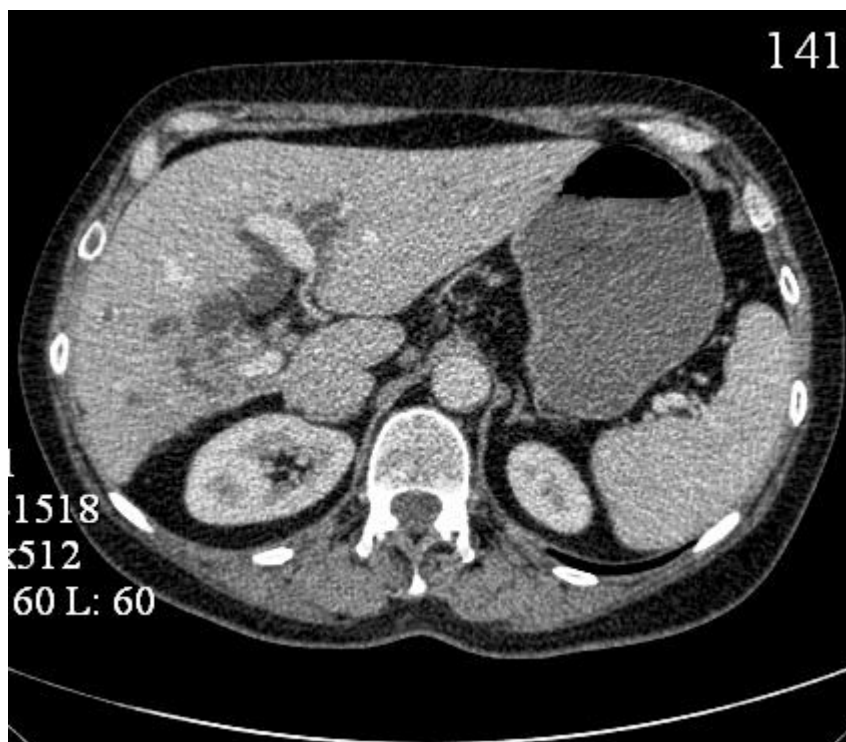


Рис. 4.23 Компьютерная томограмма Б., 57 лет (и/б 164-2012). Видна инвазия ствола воротной вены.



Рис. 4.24 Компьютерная томограмма Б., 57 лет (и/б 164-2012). Левая воротная вена без признаков инвазии.

01.02.2012 г. проведена операция: расширенная правосторонняя гемигепатэктомия с сохранением IVA сегмента, резекция I сегмента печени, резекция внепеченочных желчных протоков, циркулярная резекция воротной вены, лимфодиссекция, формирование бигепатикоеюноанастомоза на петле по Ру (рис. 4.25-4.28).

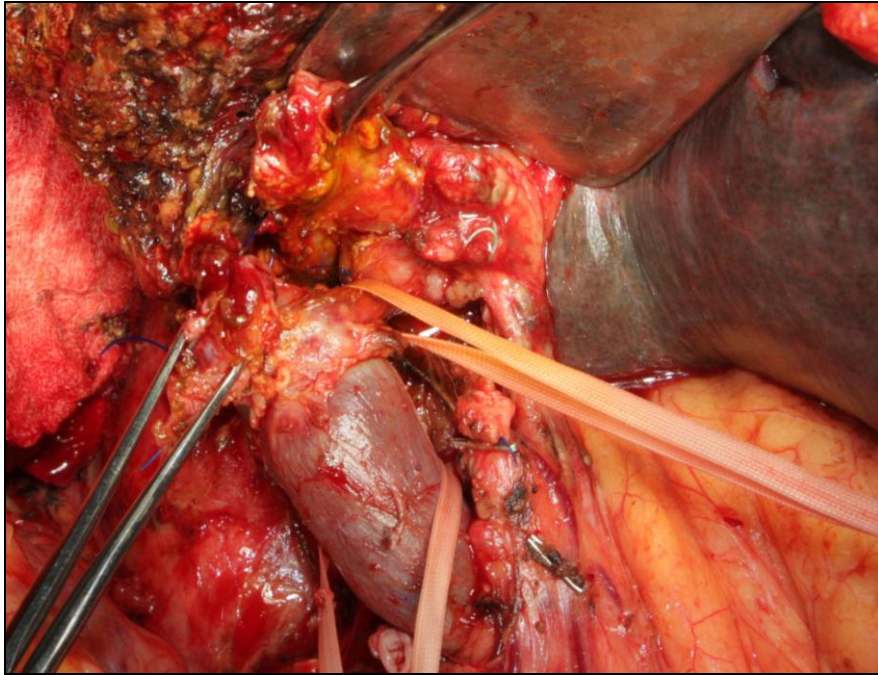


Рис. 4.25 Интраоперационное фото больной Б., 57 лет (и/б 164-2012). Резецирован общий желчный проток с конфлюенсом. Опухолевая инвазия ствола воротной вены.

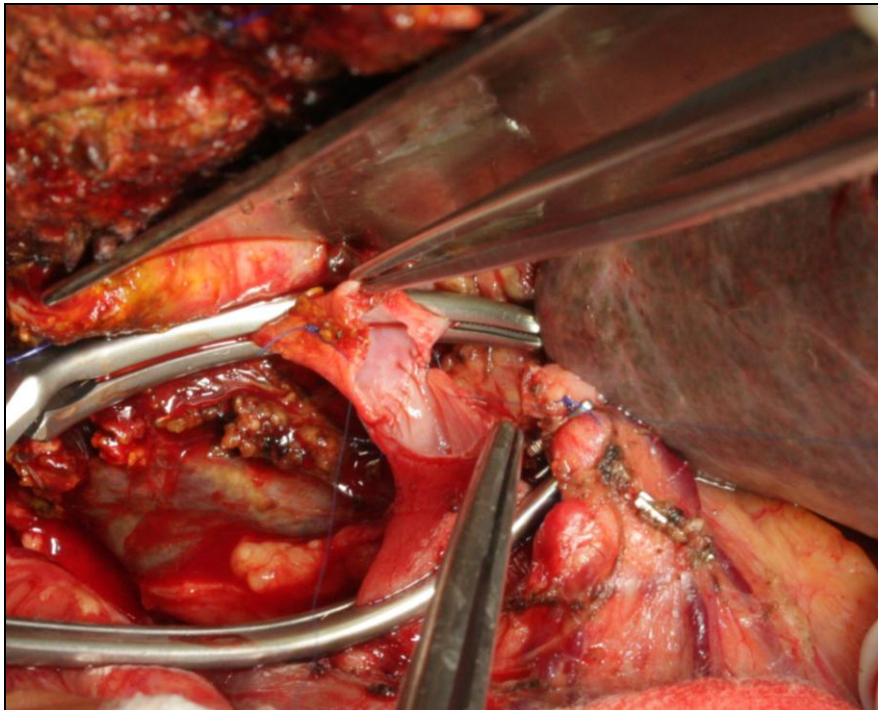


Рис. 4.26 Интраоперационное фото больной Б., 57 лет (и/б 164-2012).
Резекция воротной вены.

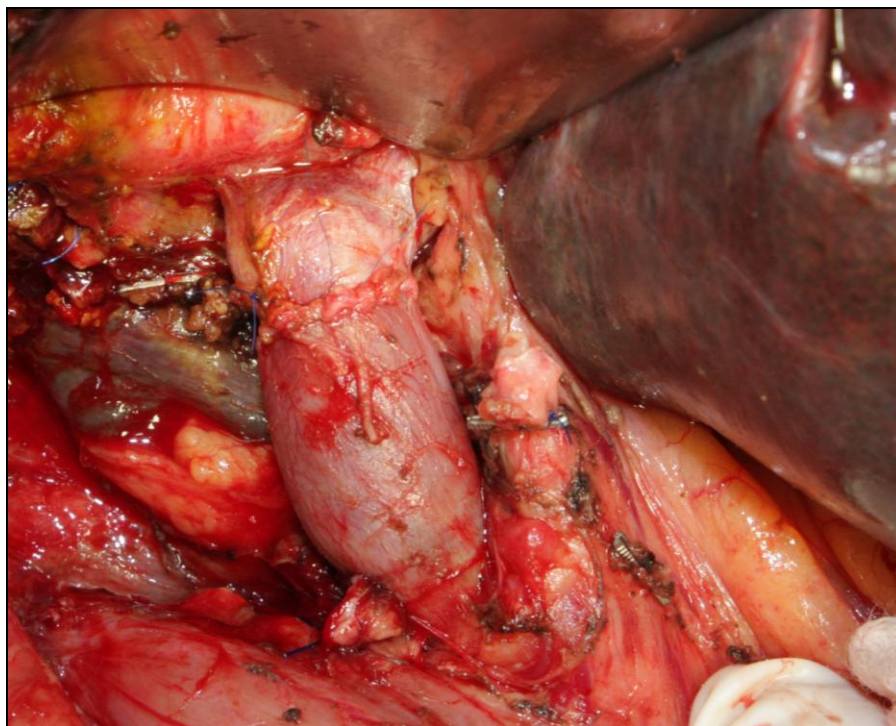


Рис. 4.27 Интраоперационное фото больной Б., 57 лет (и/б 164-2012).
Вид анастомоза воротной вены после ее резекции.

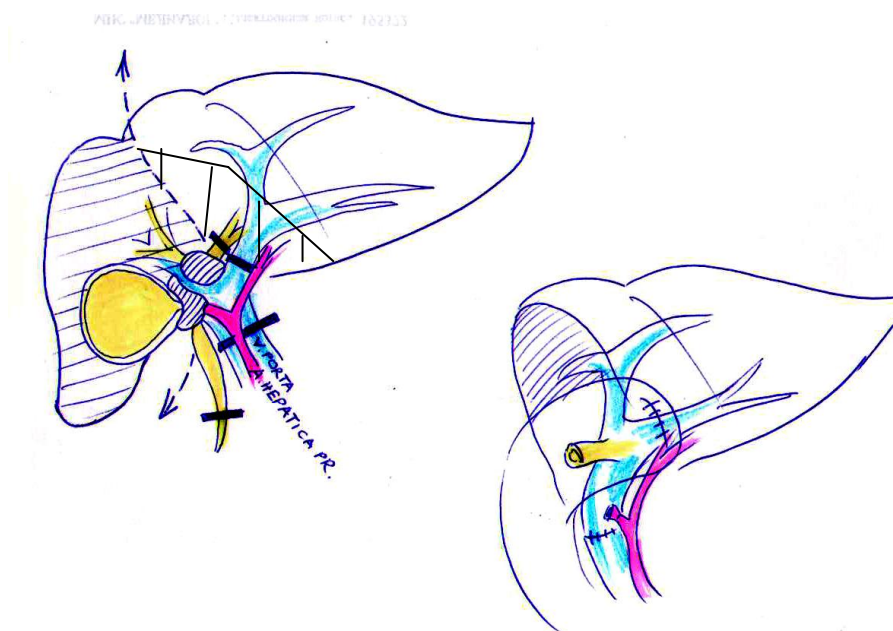


Рис. 4.28 Схематическое изображение опухолевого поражения и РПГГЭ с сохранением IVA сегмента, резекция желчных протоков, воротной вены.

Гистологическое исследование (957 и 984/12) от 03.02.12: аденокарцинома протокового типа (pT4, pN0 (0/2), cM0; G1, R0, Pn0, L0, V1).

На основании морфологических параметров после операции нами был определен прогноз заболевания.

Исходные данные факторов риска (табл.4.29):

Таблица 4.29

Оценка факторов риска

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

У больной имеется 2 положительных факторов риска, т.е. она входит в первую группу пациентов с R +0-2 (вариант 1). Вероятность выживаемости более 2 лет составляет 100%.

Под наблюдением пациентка находилась в течение 65 мес. На 55 мес. наступил месный рецидив, в связи с чем выполнено ЧЧХС, дренирование желчных протоков левой доли печени. В настоящее время связь с пациенткой утеряна.

ГЛАВА 5

СИСТЕМЫ ПРОГНОЗА И АЛГОРИТМ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

5.1. Прогнозирование общей выживаемости до хирургического лечения

Для прогнозирования отдаленных результатов хирургического лечения до операции разработаны две многофакторные шкалы (получены 2 патента на изобретение).

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 все показатели были разделены на группы. К первой группе была отнесена стадия заболевания (TNM). Ко второй группе: 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. К третьей группе отнесены СЕА, СА 19-9, 125 и альфа-фетопротеина.

Следует подчеркнуть, что минимальным и достаточным комплексом параметров, позволяющим адекватно выявить канцероматоз брюшины до операции, являются стадия заболевания (TNM), поражение регионарных и отдаленных лимфоузлов, печеночных вен, наличие асцита по данным УЗИ и КТ. Кроме того, для наибольшей точности метода нами был использован мультимодальный подход, для чего оценка критериев производилась комплексно. Стоит отметить, что при самостоятельной оценке каждый критерий является менее значимым, чем в едином комплексе.

Полученным значениям присваивают балльные оценки (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Значения клинико-инструментальных параметров опухоли

Критерий	Балльная значимость			
	1	2	3	4
Стадия TNM (I-IV)	I-IIIa	IIIb-IV		
Поражение периферических лимфоузлов 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 балльной шкалой оценки критериев. В зависимости от степени влияния каждого критерия ему присваивается соответствующее число баллов, приведенное в таблице. 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:

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

Ретроспективная оценка шкалы выполнена у 14 пациентов, которым выполнена эксплоративная лапаротомия.

Пример 1. Больной Е., 34 года, диагноз: опухоль Клацкина, тип IIIВ по Bismuth-Corlett, T2N0M0.

Проведена операция: ЛГГЭ, резекция внепеченочных желчных протоков, формирование гепатикоеюноанастомоза.

Исходные данные (табл.5.2):

Балльная оценка факторов

Критерий опухоли	Балльная оценка
Стадия TNM (I-IV)	1
Поражение регионарных лимфоузлов по данным КТ	1
Поражение отдаленных лимфоузлов по данным КТ	2
Поражение воротной вены по данным УЗИ и КТ	3
Наличие асцита по данным КТ	1

Расчет: $P = (1+1+2+3+1)/16 \times 100\% = 50\%$, что соответствует варианту 1 (вероятность перитонеального канцероматоза = 0%). Поражения париетальной брюшины не выявлено.

Пример 2. Больная Р., 47 лет, диагноз: опухоль Клацкина, тип Шв по Bismuth-Corlett, сT2N1M0. Канцероматоз брюшины?

Проведена операция: эксплоративная лапаротомия, инцизионная биопсия печени, узлов большого сальника.

Исходные данные (табл.5.3):

Балльная оценка факторов

Критерий опухоли	Балльная оценка
Стадия TNM (I-IV)	1
Поражение регионарных лимфоузлов по данным КТ	2
Поражение отдаленных лимфоузлов по данным КТ	4
Поражение воротной вены по данным УЗИ и КТ	4
Наличие асцита по данным КТ	1

Расчет: $P = (1+2+4+4+1)/16 \times 100\% = 75\%$ что соответствует варианту 2 (вероятность перитонеального канцероматоза = 60%) При интраоперационной ревизии выявлен перитонеальный канцероматоз (гистологическое исследование: в фиброзированной жировой клетчатке - инфильтративный рост высококодифференцированной аденокарциномы). Данная пациентка не вошел в исследование, приводится только в качестве примера составления прогноза.

Пример 3. Больной Т., 59 лет, диагноз: опухоль Клацкина, тип IV по Bismuth-Corlett, cT3N1M0.

Проведена операция: эксплоративная лапаротомия, инцизионная биопсия узлов большого сальника.

Исходные данные (табл.5.4):

Балльная оценка факторов

Критерий опухоли	Балльная оценка
Стадия TNM (I-IV)	2
Поражение регионарных лимфоузлов по данным КТ	2
Поражение отдаленных лимфоузлов по данным КТ	4
Поражение воротной вены по данным УЗИ и КТ	3
Наличие асцита по данным КТ	4

Расчет: $P = (2+2+4+3+4)/16 \times 100\% = 93,8\%$ что соответствует варианту 3 (вероятность перитонеального канцероматоза = 100%) Во время операции выявлен перитонеальный канцероматоз (гистологическое заключение: в зоне маркированного участка уплотнения крупного фрагмента клетчатки, в рассеченном мелком фрагменте клетчатки – инфильтративный ростаденокарциномы с признаками сосудистой инвазии). Данный пациент не вошел в исследование, приводится только в качестве примера составления прогноза.

Способ 2.

Для прогнозирования выживаемости все факторы разделены на 3 группы. В первую группу включены клинические факторы: стадия заболевания по TNM и поражение л/у, во вторую – дифференцировка опухолевых клеток. К третьей группе отнесены биологические факторы: N-cadherin и COX 2.

Полученным значениям факторов были присвоены балльные оценки (табл. 5.5).

Таблица 5.5

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	Высокая		Умеренная	Низкая	
Экспрессия N-cadherin	нет		есть		
Уровень экспрессии СОХ - 2*	нет		1 балл	2 балла	3 балла

Из таблицы следует, что балльная оценка зависит от уровня значимости показателя, представленного выше, т.е. чем больше баллов набирает фактор, тем вероятность плохого исхода повышается.

Таким образом, прогностическая система представлена 6 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 у больных ВХ до оперативного вмешательства;

$\sum F_i$ – 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%.

Ниже представлена иллюстрация клиническими примерами прогнозирования.

Пример 1. Больной Ш., 44 лет, диагноз: опухоль Клацкина, тип Ша по Bismuth-Corlett, T1N0M0.

Проведена операция: резекция 4-го сегмента печени и внепеченочных желчных протоков, формирование гепатикоеюноанастомоза.

Исходные данные факторов риска (табл.5.6):

Значения факторов риска

Прогностический фактор	Балльная значимость
Стадия опухоли по TNM	2
Поражение лимфоузлов	0
Степень дифференцировки	0
Экспрессия N- cadherin	2
Уровень экспрессии COX - 2	2

Расчет прогноза: $P = (2+0+0+2+2)/17 \times 100\% = 35,2\%$, что соответствует варианту 1 (более 36 месяцев) для ожидаемой выживаемости пациента. Пациент умер через 53 месяца после проведения операции в связи с прогрессированием заболевания.

Пример 2. Больная С, 27 лет, диагноз: опухоль Клацкина, тип IV по Bismuth-Corlett, T3NхM0.

Проведена операция: расширенная правосторонняя гемигепатэктомия, внепеченочных желчных протоков, формирование гепатикоеюноанастомоза.

Исходные данные факторов риска (табл.5.7):

Значения факторов риска

Прогностический фактор	Балльная значимость
Стадия опухоли по TNM	4
Поражение лимфоузлов	0
Степень дифференцировки	4
Экспрессия N- cadherin	2
Уровень экспрессии COX - 2	2

Расчет прогноза: $P = (4+0+4+2+2)/17 \times 100\% = 70,5\%$, что соответствует варианту 2 (от 18 до 36 месяцев) для ожидаемой выживаемости пациента. Пациентка умерла через 27 месяцев после проведения операции в связи с прогрессированием заболевания.

Пример 3. Больной К., 63 лет, диагноз: опухоль Клацкина, тип Ша по Bismuth-Corlett, T2NxM0.

Проведена операция: правосторонняя гемигепатэктомия, резекция внепеченочных желчных протоков, формирование гепатикоеюноанастомоза.

Исходные данные факторов риска (табл.5.8):

Значения факторов риска

Прогностический фактор	Балльная значимость
Стадия опухоли по TNM	4
Поражение лимфоузлов	1
Степень дифференцировки	4
Экспрессия N- cadherin	0
Уровень экспрессии COX - 2	6

Расчет прогноза: $P = (4+1+4+0+6)/17 \times 100\% = 88,2\%$, что соответствует варианту 3 (менее 18 месяцев) для ожидаемой выживаемости пациента. Пациентка умерла через 10 месяцев после проведения операции в связи с прогрессированием заболевания.

5.2. Прогнозирование общей выживаемости после хирургического лечения

В настоящее время для составления индивидуального прогноза у пациентов с опухолью Клацкина до и после хирургического лечения нами были разработаны многофакторные шкалы (получены 4 патента на изобретение и подана 1 заявка на патент). Следует подчеркнуть, что прогнозирование отдаленных результатов позволяет выбрать адекватный вариант не только хирургического вмешательства, но и адъювантной терапии.

Способ 1.

Для прогнозирования выживаемости все прогностические факторы разделены на 2 группы. В первую группу вошли показатели, характеризующие

клинические характеристики опухоли такие как: стадия заболевания (по TNM), резекция Sg I печени, тип по Bismuth-Corlette. Ко второй группе отнесены морфологические факторы опухоли: степень дифференцировки опухолевых клеток, периневральная инвазия, сосудистая инвазия, глубина инвазии, наличие опухолевых клеток в крае резекции (R).

Кроме того, для наибольшей точности способа был использован мультимодальный подход, для чего оценка факторов производилась комплексно.

Полученным значениям факторов были присвоены балльные оценки (табл. 5.9).

Таблица 5.9

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	

Из таблицы следует, что балльная оценка зависит от уровня значимости показателя, представленного выше, т.е. чем больше баллов набирает фактор, тем вероятность плохого исхода повышается.

Таким образом, прогностическая система представлена 3 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 у больных ВХ в послеоперационном периоде;

$\sum F_i$ – сумма балльной значимости каждого фактора, представленного в табл.5.1;

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:

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

Ниже представлена иллюстрация клиническими примерами прогнозирования.

Пример 1. Больной Ш, 39 лет, диагноз: опухоль Клацкина, тип II по Bismuth-Corlett, T2N0M0.

Проведена операция: резекция 4 сегмента печени, резекция внепеченочных желчных протоков, формирование гепатикоеюноанастомоза.

Исходные данные факторов риска приведены в табл. 5.10

Таблица 5.10

Балльная оценка факторов

Фактор риска	Балльная оценка
Стадия TNM (I-IV)	1
Тип распространения по Bismuth-Corlette	1
Степень дифференцировки опухоли	1
Сосудистая инвазия	2
Периневральная инвазия	1
Радикальность операции (R)	0

Расчет прогноза: $P=(1+1+1+2+1+0)/14 \times 100\% = 42,8\%$, что соответствует варианту 1 (более 2 лет) для ожидаемой выживаемости пациента. Пациент умер через 56 месяцев после проведения операции в связи с прогрессированием заболевания.

Пример 2. Больной Б, 63 лет, диагноз: опухоль Клацкина, тип IV по Bismuth-Corlett, T4N1M0.

Проведена операция: ЛГГЭ, резекция внепеченочных желчных протоков, формирование гепатикоюноанастомоза. Исходные данные факторов риска приведены в табл. 5.11.

Балльная оценка факторов

Стадия TNM (I-IV)	Балльная оценка
Тип распространения по Bismuth-Corlette	2
Степень дифференцировки опухоли	3
Сосудистая инвазия	2
Периневральная инвазия	2
Радикальность операции (R)	1
Стадия TNM (I-IV)	1

Расчет прогноза: $P = (2+3+2+2+1+1)/14 \times 100\% = 78,5\%$, что соответствует варианту 2 (от одного года до двух лет) для ожидаемой выживаемости пациента. Пациент умер через 16 месяцев после проведения операции в связи с прогрессированием заболевания.

Пример 3. Больной Т., 62 лет, диагноз: опухоль Клацкина, тип IV по Bismuth-Corlett, T2N1M0.

Проведена операция: ЛГГЭ, резекция внепеченочных желчных протоков, лимфодиссекция ГДС, формирование гепатикоеюноанастомоза.

Исходные данные факторов риска приведены в табл. 5.12

Балльная оценка факторов

Фактор риска	Балльная оценка
Стадия TNM (I-IV)	2
Тип распространения по Bismuth-Corlette	3
Степень дифференцировки клеток опухоли	3
Сосудистая инвазия	2
Периневральная инвазия	2
Радикальность операции (R)	1

Расчет прогноза: $P = (2+3+3+2+2+1)/14 \times 100\% = 92,8\%$, что соответствует варианту 3 (менее одного года) для ожидаемой выживаемости пациента. Пациент умер через 4 месяца после проведения операции в связи с прогрессированием заболевания.

Способ 2.

При проведении статических исследований были получены основные значимые прогностические факторы. Все показатели были разделены на три группы. К первой группе были отнесены показатели, характеризующие клинические характеристики опухоли: стадия заболевания (по TNM), резекция SgI печени. Ко второй группе были отнесены макроскопические параметры опухоли: край резекции (нерадикальная резекция), форма роста (экзофитная, эндофитная). К третьей группе отнесены морфологические факторы опухоли: 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 присваивают балльные оценки (табл. 5.13).

Значения факторов риска

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

Прогностическая система представлена 4 балльной шкалой оценки факторов прогноза. В зависимости от степени влияния каждого фактора ему присваивается соответствующее число баллов, приведенное в таблице. 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 общей выживаемости у больных опухолью Клацкина в отдаленном периоде, которые распределяются следующим образом:

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

Пример 1. Больная С., 55 лет, диагноз: опухоль Клацкина, тип IV по Bismuth-Corlett, T3N0M0.

Проведена операция: ПГГЭ, резекция внепеченочных желчных протоков, формирование гепатикоеюноанастомоза.

Исходные данные факторов риска (табл.5.14):

Балльная оценка факторов

Фактор	Балльная оценка
Стадия TNM (I-IV)	2
Край резекции	2
Степень дифференцировки клеток опухоли	0
Форма роста	1
Поражение лимфоузлов	0
Сосудистая инвазия	0
Лимфососудистая инвазия	0
Периневральная инвазия	0
Инвазия в жировую клетчатку	0
Инвазия в паренхиму печени	0
Полное прорастание стенки желчного протока	0

Расчет прогноза: $P = (2+2+1)/23 \times 100\% = 21,7\%$, что соответствует варианту 1 (более 2 лет) для ожидаемой выживаемости пациента. Пациентка умерла через 60 месяцев после проведения операции в связи с прогрессированием заболевания.

Пример 2. Больной К, 48 лет, диагноз: опухоль Клацкина, тип Ша по Bismuth-Corlett, T2N1M0.

Проведена операция: ПГГЭ, резекция внепеченочных желчных протоков, формирование гепатикоеюноанастомоза.

Исходные данные факторов риска (табл.5.15):

Балльная оценка факторов

Фактор	Балльная оценка
Стадия TNM (I-IV)	2
Край резекции	2
Степень дифференцировки клеток опухоли	2
Форма роста	1
Поражение лимфоузлов	2
Сосудистая инвазия	2
Лимфососудистая инвазия	2
Периневральная инвазия	1
Инвазия в жировую клетчатку	1
Инвазия в паренхиму печени	1
Полное прорастание стенки желчного протока	0

Расчет прогноза: $P = (2+2+2+1+2+2+2+1+1+1)/23 \times 100\% = 69,5\%$, что соответствует варианту 2 (от одного года до двух лет) для ожидаемой выживаемости пациента. Пациент умер через 15 месяцев после проведения операции в связи с прогрессированием заболевания.

Пример 3. Больной Т., 62 лет, диагноз: опухоль Клацкина, тип IV по Bismuth-Corlett, T2aN1M0.

Проведена операция: Левосторонняя гемигепатэктомия, резекция ствола воротной вены, протезирование воротной вены, формирование гепатикоеюноанастомоза.

Исходные данные факторов риска (табл.5.16):

Балльная оценка факторов

Фактор	Балльная оценка
Стадия TNM (I-IV)	2
Край резекции	2
Степень дифференцировки клеток опухоли	4
Форма роста	1
Поражение лимфоузлов	2
Сосудистая инвазия	2
Лимфососудистая инвазия	2
Периневральная инвазия	1
Прорастание в жировую клетчатку	1
Прорастание в паренхиму печени	1
Полное прорастание стенки желчного протока	1

Расчет прогноза: $P = (2+2+4+1+2+2+2+1+1+1+1)/23 \times 100\% = 82,6\%$, что соответствует варианту 3 (менее одного года) для ожидаемой выживаемости пациента. Пациент умер через 4 месяца после проведения операции в связи с прогрессированием заболевания.

Способ 3.

Способ прогноза выживаемости предполагает выполнение расчета при помощи определения новых критериев радикальности операции. В частности, оценка проводится не только «положительного» края резекции, но и других микроскопических параметров опухоли таких как: микрососудистой и лимфососудистой инвазии, прорастания опухоли в паренхиму печени,

периневральной инвазии, прорастание опухоли в окружающую жировую клетчатку, поражения лимфоузлов.

В связи с вышеизложенным разработаны новые критерии оценки радикальности операции (описаны в главе 4). Для ее оценки были отобраны следующие морфологические параметры, которые представлены в табл. 5.17. Прогноз рассчитывается на основании количества положительных факторов.

Таблица 5.17

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 л/у	Есть/нет

При прогнозировании учитывают значение новых критериев радикальности (варианты 1, 2, 3) для ожидаемой общей выживаемости у больных опухолью Клацкина 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 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%, то есть вероятность выживаемости 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 вероятность выживаемости менее 1 года.

Пример 1. Больной П, 67 лет, диагноз: опухоль Клацкина, тип I по Bismuth-Corlett, T1N0M0.

Проведена операция: резекция внепеченочных желчных протоков, формирование гепатикоеюноанастомоза.

Исходные данные факторов риска (табл.5.18):

Оценка факторов риска

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

Расчет коэффициента радикальности операции равен $R = 0+0+0+0+0+0+0 = R 0$, что соответствует варианту 1 (более 2 лет) для ожидаемой выживаемости пациента. Пациент в настоящее время живет 80 месяцев, без признаков рецидива заболевания.

Пример 2. Больной А, 55 лет, диагноз: опухоль Клацкина, тип IV по Bismuth-Corlett, T3N0M0.

Проведена операция: расширенная правосторонняя гемигепатэктомия, резекция внепеченочных желчных протоков, формирование гепатикоеюноанастомоза.

Исходные данные факторов риска (табл.5.19):

Оценка факторов риска

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

Расчет коэффициента радикальности операции равен $R = 1+1+1+0+1+1+0 = R5$, что соответствует варианту 2 (от 1-го до 2-х лет) для ожидаемой выживаемости пациента. Пациент умер через 18 месяцев после проведения операции в связи с прогрессированием заболевания.

Пример 3. Больной К, 52 лет, диагноз: опухоль Клацкина, тип IV по Bismuth-Corlett, T2N1M0.

Проведена операция: правосторонняя гемигепатэктомия, резекция внепеченочных желчных протоков, формирование гепатикоеюноанастомоза.

Исходные данные факторов риска (табл.5.20):

Оценка факторов риска

Факторы	Результат
Микрососудистая инвазия	есть
Лимфососудистая инвазия	есть
Опухолевые клетки в крае резекции желчного протока	есть
Инвазия в печень	есть
Периневральная инвазия	есть
Опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке	есть
Опухолевые клетки в лимфоузлах	есть

Расчет коэффициента радикальности операции равен $R\ 1+1+1+1+1+1+1 = R7$, что соответствует варианту 3 (менее 1-го года) для ожидаемой выживаемости пациента. Пациент умер через 11 месяцев после проведения операции в связи с прогрессированием заболевания.

5.3. Тактика хирургического лечения с учетом индивидуального прогноза

На догоспитальном этапе проводится не только оценка резектабельности опухоли, но и выполняется биопсия опухоли с целью составления прогноза заболевания. Для этого используются методика, включающая следующие факторы (описана в разделе 5.2, способ 2): стадия заболевания по TNM, поражение лимфоузлов ГДС, дифференцировка опухолевых клеток, N-cadherin

и СОХ 2. Также прогнозируется у пациента наличие канцероматоза (методика описана в разделе 5.2, способ 1).

Таким образом, с учетом составленного индивидуального прогноза можно выделить 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 месяцев. 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. 5.1).



Рис. 5.1 Алгоритм хирургического лечения в зависимости от индивидуального прогноза.

Ниже приводим клинические примеры.

Пример 1.

Пациентка Б., 26 лет (и/б 4664-2016), диагноз: опухоль Клацкина, ША -IV тип по Bismuth-Corlette. T3N1M0. Механическая желтуха. ЧЧХС, наружно-внутреннее дренирование протоков правой доли печени 05.09.2016, биопсия опухоли конfluence желчных протоков устройством TurboHawk 23.09.16.

По данным холангиографии имеются признаки билиарной гипертензии, (рис. 5.2).



Рис. 5.2 Холангиограмма больной Б., 26 лет (и/б 4664-2016). Расширенные внутрипеченочные желчные протоки. Виден сброс контрастного вещества в кишку по правому дренажу.

По данным МРТ, МРХПГ имеются признаки билиарной гипертензии, разобщение долевых протоков на уровне конфлюенса (рис. 5.3).

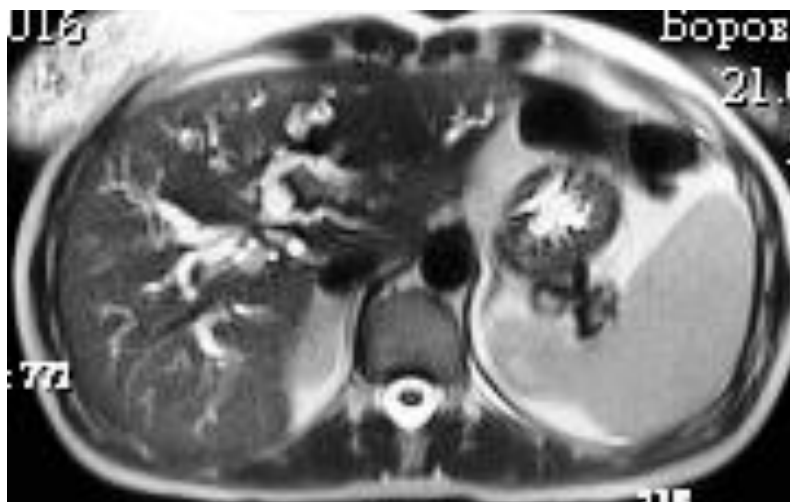


Рис. 5.3 Холангиограмма больной Б., 26 лет (и/б 4664-2016). Расширенные желчные протоки.

На основании вышеуказанных факторов риска до операции нами был составлен прогноз заболевания.

Исходные данные факторов риска (табл.5.21):

Таблица 5.21

Оценка факторов риска

Прогностический Фактор	Балльная значимость
Стадия опухоли по TNM	4
Поражение лимфоузлов ГДС по данным КТ	0
Степень дифференцировки	2
Экспрессия N- cadherin	2
Уровень экспрессии СОХ - 2	6

Расчет прогноза: $P = (4+0+2+1+6)/17 \times 100\% = 82,3\%$, что соответствует варианту 1 (менее 18 месяцев) для ожидаемой выживаемости пациента.

06.12.16 выполнена ПГГЭ, резекция I сегмента печени, лимфодиссекция из ГДС, резекция внепеченочных желчных протоков, холецистэктомия, формирование гепатикоеноанастомоза на петле по Ру (рис. 5.4).

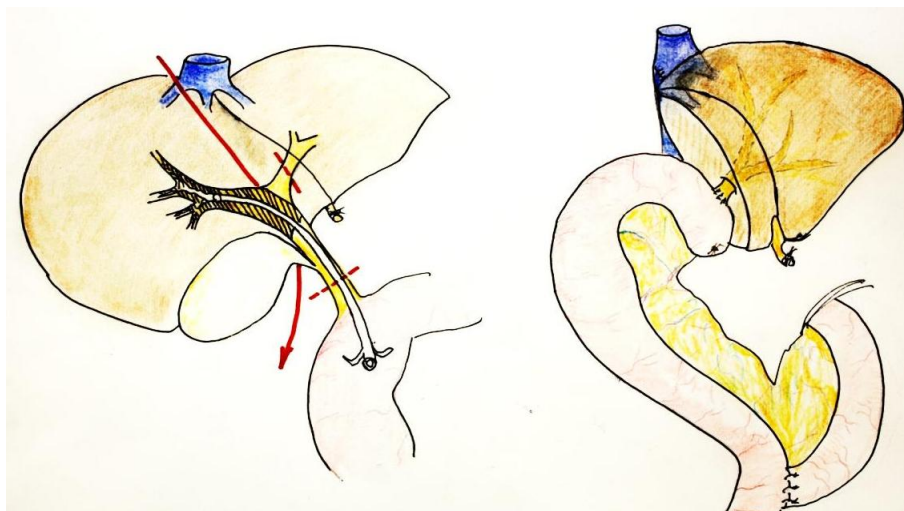


Рис. 5.4 Схематическое изображение ПГГЭ с резекцией желчных протоков и формированием T гепатикоеюноанастомоза.

Гистологическое исследование (24630-24652/16) от 19.10.16: умереннодифференцированная аденокарцинома протокового типа (pT3 pN0(0/1) cM0; G2; R1; Pn1; L1, V0.) (рис. 5.5-5.6).



Рис. 5.5 Макропрепарат больной Б., 26 лет (и/б 24630-24652-2016). Правая доля печени с опухолью общего желчного протока с конфлюенсом.



Рис. 5.6 Макропрепарат больной Б., 26 лет (и/б 4664-2016). Правая доля печени с опухолью общего желчного протока с конгломератом.

После операции пациентка получила 4 курса комбинированной терапии (гемцитабин + цисплатин).

При наблюдении в отдаленном периоде пациентка умерла через 13 месяцев после проведения операции в связи с прогрессированием заболевания.

Пример 2.

Пациент Б., 47 лет (и/б 3243-2011), диагноз: опухоль Клацкина, IV тип по Bismuth-Corlette. T4N0M0. Механическая желтуха. ЧЧХС, наружное дренирование протоков обеих долей печени 15.11.11. Первичный склерозирующий холангит. Неспецифический язвенный колит.

По данным холангиографии имеются признаки билиарной гипертензии (рис. 5.7).



Рис. 5.7 Холангиограмма больного Б., 47 лет (и/б 3243-2011). Расширенные внутрипеченочные желчные протоки. Блок на уровне конфлюенса.

По данным МРТ, МРХПГ имеются признаки билиарной гипертензии, разобщение долевых протоков на уровне конфлюенса (рис. 5.8).



Рис. 5.8 Холангиограмма больного Б., 47 лет (и/б 3243-2011). Расширенные желчные протоки с блоком на уровне конfluence.

Расчет вероятности наличия канцероматоза до операции.

Исходные данные представлены в табл.5.22.

Таблица 5.22

Балльная оценка факторов

Критерий опухоли	Балльная оценка
Стадия TNM (I-IV)	2
Поражение регионарных лимфоузлов по данным КТ	1
Поражение отдаленных лимфоузлов по данным КТ	2
Поражение воротной вены по данным УЗИ и КТ	3
Наличие асцита по данным КТ	1

Расчет: $P = (2+1+2+3+1)/16 \times 100\% = 62,5\%$, что соответствует варианту 1 (вероятность перитонеального канцероматоза = 0%). Поражения париетальной брюшины не выявлено во время операции.

22.12.11 больному проведена операция: ЛГГЭ, резекция внепеченочных желчных протоков, резекция I сегмента печени, циркулярная резекция воротной вены, формирование гепатикоеюноанастомоза на петле по Ру (рис. 5.9-5.11). Из особенностей сосудистой анатомии: правая печеночная артерия отходит от верхней брыжеечной артерии.

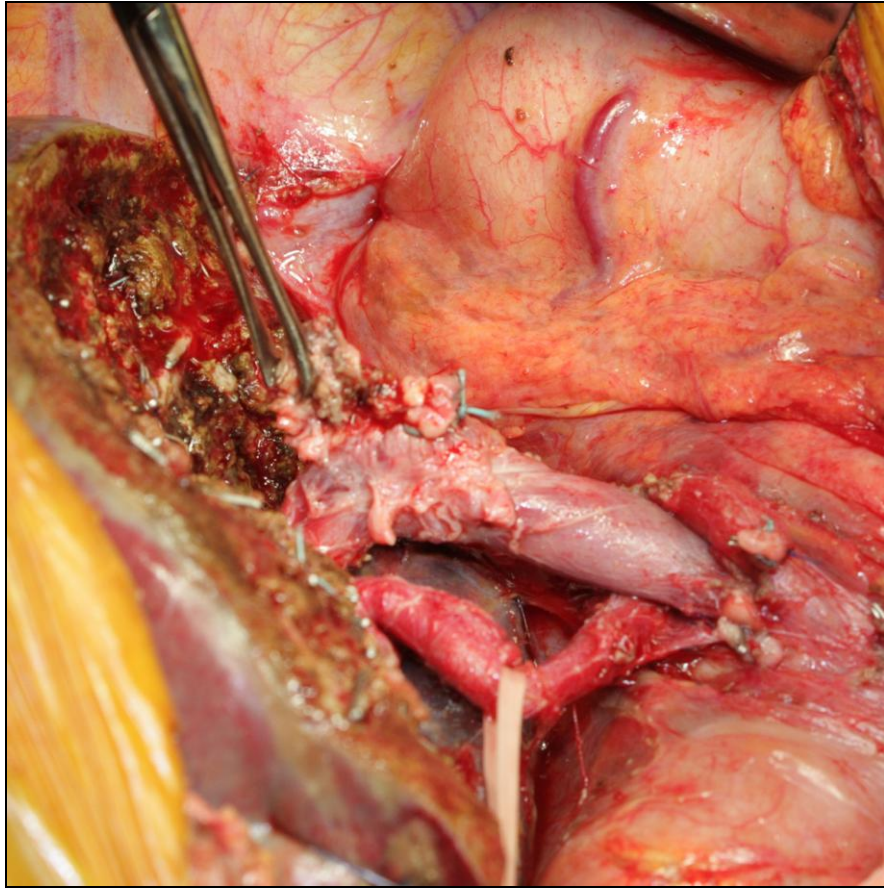


Рис. 5.9 Интраоперационное фото больного Б., 47 лет (и/б 3243-2011). Видна опухоль воротной вены с конфлюенсом. Правая печеночная артерия взята на держалку.

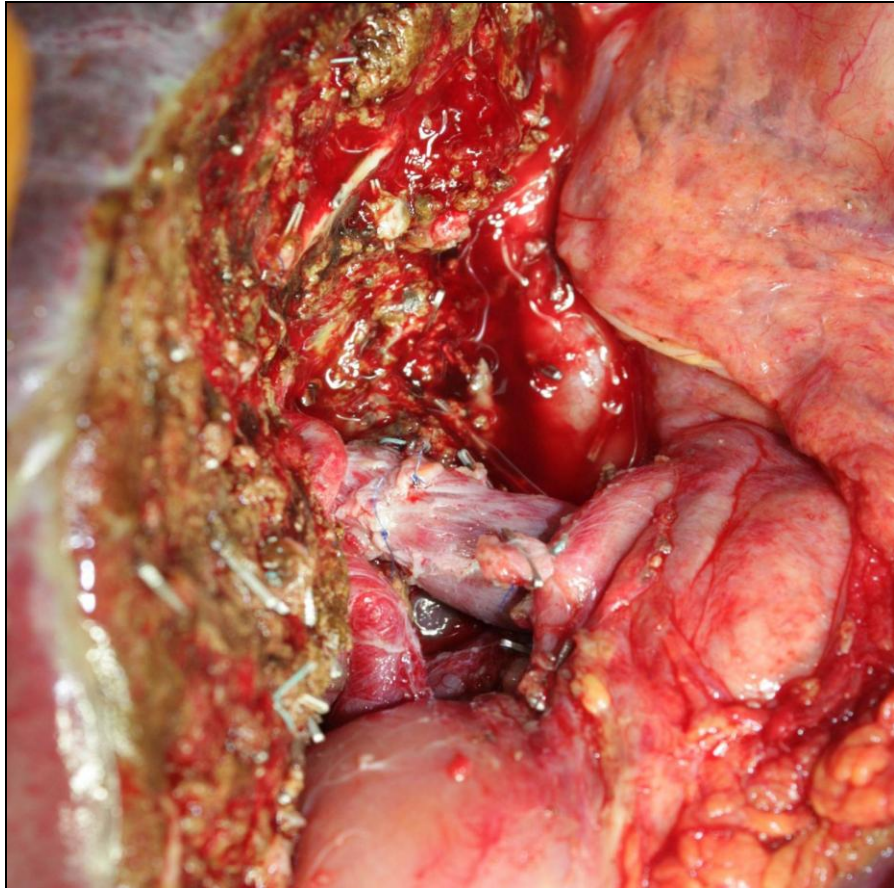


Рис. 5.10 Интраоперационное фото больного Б., 47 лет (и/б 3243-2011). Резецирована левая доля печени. Виден анастомоз воротной вены, правая печеночная артерия, общая печеночная артерия и нижняя полая вена.

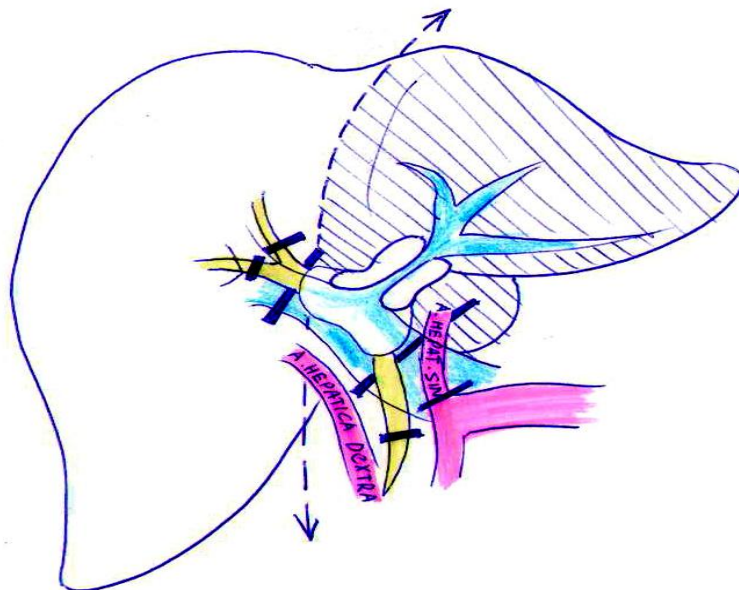


Рис. 5.11 Схематическое изображение ЛГГЭ с резекцией желчных протоков, воротной вены.

Гистологическое исследование (13237 и 13260/11) от 23.12.11: умереннодифференцированная аденокарцинома протокового типа с распространением на паренхиму левой доли печени (pT4, pN0, cM0; G2, R1, Pn1, L1, V1).

На основании морфологических параметров после операции нами был определен прогноз заболевания.

Исходные данные факторов риска (табл.5.23):

Таблица 5.23

Оценка факторов риска

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

У больного имеется 6 положительных факторов риска, т.е. он входит в группу пациентов с 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 вероятность выживаемости менее 1 года.

При наблюдении в отдаленном периоде пациент прожил 16 мес. 14.02.12 – ЧЧХС, дренирование желчных протоков правой доли печени в связи с местным рецидивом. 18.10.12 – редренирование протоков правой доли печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Печальным является тот факт, что бессимптомное течение заболевания, поздняя обращаемость пациентов за медицинской помощью приводят к тому, что средняя продолжительность жизни пациентов без оперативного лечения составляет около 6 месяцев. Также следует отметить, что особенности расположения опухоли, инфильтративный тип роста по желчным протокам и основной путь диссеминации по лимфатическим протокам, перинеуральным пространствам обуславливают значительные трудности проведения операции в радикальном варианте. Однако даже при успешном оперативном лечении не более 11-40% пациентов живут дольше 5 лет [89, 171, 173].

Прежде всего, такие результаты объясняются отсутствием понимания закономерностей течения и факторов риска опухолевого процесса, связей между биомолекулярными и клиническими характеристиками, и, наконец, что является очень важным, отсутствием персонифицированного подхода к лечению больных с позиции критериев радикальности операции и прогноза заболевания.

В настоящее время немаловажным в аспекте хирургического лечения больных опухолями внепеченочных желчных протоков является поиск и выделение клинически достоверных факторов, с которыми ассоциируются отдаленные результаты. Следует понимать, что факторы риска позволяют определить не только прогноз и выбрать адекватный вариант оперативного лечения, но оценить распространение опухолевого процесса.

Регрессионный анализ показал, что стадия заболевания по TNM, тип по Bismuth-Corlette, поражение л/у ГДС не являются прогностически значимыми факторами. В то же время тип по Bismuth-Corlette является важным «техническим» критерием выбора варианта резекции печени и желчных протоков. Что касается значимости лимфоузлов ГДС в прогнозе, то они, скорее всего, играют роль с позиции оценки распространения опухолевого процесса, а

не влияния на отдаленные результаты. Подтверждением этого является тот факт, что по данным настоящего исследования только у одной трети пациентов находят опухолевые клетки в лимфоузлах. Кроме того, в такой ситуации клетки определяются и в периневральных пространствах, и в окружающей желчные протоки жировой клетчатке, сосудистых структурах, а также нередко клетки находят и в паренхиме печени.

Вместе с тем углубленный анализ влияния стадии заболевания показал, что пациенты со второй стадией заболевания имеют значительно лучший прогноз, чем пациенты с третьей и четвертой стадиями и, как правило, переживают 5-летний рубеж. Наряду с этим имеются единичные пациенты с третьей стадией заболевания (речь идет о поражении воротной вены, печеночной артерии и наличии статуса N1), достигшие этого рубежа. В свою очередь у пациентов с четвертой стадией заболевания после операции выживаемость характеризуется убывающей кривой с низкой выживаемостью ($p=0,05$).

Изучив корреляционные связи между стадией заболевания и выживаемостью, было выявлено, что изменение стадии заболевания не приводит к систематическому изменению выживаемости. Вероятно, классификация по TNM не точно отражает распространенность опухолевого процесса, так как включает далеко не полный перечень факторов, определяющих прогноз.

Анализ влияния морфологических факторов риска был проведен не только с позиции влияния факторов на выживаемость, но и для оценки критериев радикальности проведенной операции. Так, обнаружено, что при монофакторном анализе достоверно влияющими факторами на выживаемость, являются степень дифференцировки опухолевых клеток, периневральная инвазия, наличие клеток в крае резекции протока, инвазия стенки протока (с полной инвазией стенки и без нее). Причем наблюдается интересный факт: в случае распространения опухолевого процесса за пределы протока (обычно в литературе описывается значение глубины инвазии стенки протока, а не выход клеток за ее пределы) имеется инфильтрация всех микроструктур ГДС. Такие

пациенты, как правило, имеют третью или четвертую стадию заболевания и у них даже успешно проведенная операция не может считаться радикальной.

Обращает на себя внимание то, что при полифакторном анализе только лимфососудистая инвазия (наличие опухолевых клеток и эмболов в лимфатических сосудах) является статистически достоверным фактором, влияющим на отдаленные результаты хирургического лечения ($p=0,006$). Данное обстоятельство можно объяснить тем, что согласно результатам проведенного исследования почти в 90% случаев наблюдается инвазия лимфатических сосудов, и, следовательно, основным путем диссеминации опухолевых клеток является лимфогенный путь. Также следует подчеркнуть, что анализ в выделенных группах в зависимости от края резекции желчного протока выявил значимое влияние этого фактора ($p=0,00083$).

Для понимания роли биомолекулярных факторов как предикторов отдаленных результатов хирургического лечения изучена следующая панель маркеров эпителиально-мезенхимального перехода: S100P, Ki67, Vimentin, E-cadherin, N-cadherin, beta-cat, VEGF, TIMP1 and 2, MUC1, MUC2, MUC5AC, CK7, COX2, Mcl-1.

Выявлено, что значимая связь имеется только между двумя факторами: N-cadherin, COX2 и выживаемостью. При этом обнаружена следующая закономерность: у пациентов с положительной экспрессией N-cadherin наблюдается низкая выживаемость. Следует отметить, что выявленные изменения в экспрессии N-cadherin свидетельствуют о высокой активности опухолевых клеток, способных к быстрой инвазии и метастазированию. Вместе с тем при изучении влияния N-cadherin на выживаемость не подтверждается утверждение, что положительная экспрессия N-cadherin влияет на выживаемость.

В трудных диагностических случаях, когда требовалась морфологическая верификация диагноза, выполнялась внутрипротоковая биопсия с помощью системы TurboHawk. Необходимо указать, что это первый опыт в России и один

из первых в мире. Данное вмешательство произведено у 19 пациентов, из них у 10 больных были найдены клетки аденокарциномы. В то же время у 9 пациентов получен отрицательный результат, что позволило избежать проведения оперативного лечения. Кроме того, у 3 пациентов из 10 с положительным результатом предыдущие биопсии при ретроградном дренировании были отрицательными. 6 пациентам с положительным результатом биопсии на ранней стадии заболевания выполнена гемигепатэктомия с резекцией желчных протоков. У 2 пациентов после перенесенной гемигепатэктомии выявлен местный рецидив в зоне гепатикоеюноанастомоза, что позволило своевременно начать фотодинамическую или лучевую терапию.

С целью оценки информативности метода взятия биопсии оценена его чувствительность и специфичность. Чувствительность составила 100%, специфичность – 89%.

Анализ отдаленных результатов хирургического лечения показал, что 5-летняя выживаемость составляет 22%, и находится в пределах мировых показателей. С учетом количества проведенных радикальных операций (всего 34%) такая выживаемость вполне объяснима.

Сравнительный анализ результатов изолированных резекций желчных протоков и гемигепатэктомий (в том числе и расширенных гемигепатэктомий) с желчными протоками не выявил достоверной разницы. По-видимому, данное обстоятельство можно объяснить тем, что в обеих группах находились пациенты, которым выполнены резекции не в радикальном объеме. Следует отметить, что оба варианта операции можно считать радикальными при условии, что изолированные резекции желчных протоков выполняются при I-II типах по Bismuth-Corlette. В свою очередь гемигепатэктомии, в том числе и расширенные, выполняются при III-IV типах, и их выбор зависит от степени растространения опухолевого процесса.

Интересными представляются результаты выживаемости в зависимости от степени радикальности операции. Так, у пациентов, у которых находят опухолевые клетки в крае желчного протока выживаемость значительно ниже, чем у пациентов с краем резекции R0 ($p=0,002$). Обращает на себя внимание кривая выживаемости при резекции R0, которая имеет тенденцию к сохранению выживаемости пациентов, в то время как выживаемость при резекции R1 стремительно падает. В то же время только одна треть пациентов с отрицательным краем резекции достигают 5-летнего рубежа.

Выбор варианта правосторонней или левосторонней гемигепатэктомии у пациентов с IV типом по Bismuth-Corlette зависит, как правило, от результатов интраоперационной биопсии, но в ряде случаев может определяться «техническими» возможностями проведения операции. При сравнении данных вариантов резекции статистически достоверной разницы не наблюдается, в связи с чем, необходима обязательная интраоперационная биопсия.

В настоящее время в большинстве случаев резекция I сегмента считается необходимой хирургической опцией. Вместе с тем проведенный анализ не выявил статистически значимой разницы между группами сравнения. Подтверждением этому может быть следующее: больше чем у половины пациентов не находят опухолевых клеток в желчных протоках I сегмента. Кроме того, при выполнении правосторонней гемигепатэктомии, чаще всего, I сегмент не удаляется, поскольку ее желчные протоки являются неизмененными. В то время как при расширенной правосторонней гемигепатэктомии или левосторонней гемигепатэктомии практически всегда он удаляется.

Следует напомнить, что на сегодняшний день основной классификацией радикальности операций является классификация Международного противоракового союза, принятая еще в 1987 г. Выделяют три степени радикальности (оценивают наличие опухолевых клеток в крае резекции желчных протоков, срезе печени, резецированных сосудах): R0 – нет данных за

резидуальную опухоль, R1 – имеются микроскопические данные за резидуальную опухоль, R2 – имеются и макро- и микроскопические данные за резидуальную опухоль.

При таком подходе к оценки радикальности становится очевидно, что далеко не все факторы риска берутся во внимание. Анализ показывает, что даже у пациентов с R0 резекцией средняя 5-летняя выживаемость составляет 30%, т.е. другими словами, всего одна треть из оперированных пациентов достигает этого показателя.

В связи с вышеизложенными результатами возникла необходимость в разработке расширенных критериев оценки радикальности операции. К ним были отнесены следующие морфологические факторы: микрососудистая и лимфососудистая инвазия, опухолевые клетки в крае резекции желчного протока, инвазия в печень, периневральная инвазия, опухолевые клетки в окружающей жировой клетчатке и лимфоузлах.

Следует отметить, что сравнительный анализ групп в зависимости от количества факторов риска показал, что имеется статистически достоверная разница в выживаемости ($p=0,004$). Так, 5-летняя выживаемость пациентов, которым выполнена резекция в объеме R0 (количество положительных факторов R0) или R1 (количество положительных факторов от 0 до 2) составляют 100%. В то время как в группе пациентов с количеством положительных факторов от 3 до 7 (резекция в объеме R1+) ни один из них не доживает 5-летнего рубежа.

При отрицательном результате 7 факторов операция может считаться радикальной, и обозначается как R0. При отрицательном результате 5-7 факторов операция является условно радикальной с хорошим прогнозом (с учетом того, что продолжительность жизни пациентов может составлять 5 лет и больше; обозначается как R+1 и R+2). При отрицательном результате 2 и менее факторов статус резекции нерадикальный с статистически достоверным плохим прогнозом (обозначается как R+3, R+4, R+5, R+6, R+7, соответственно).

Таким образом, можно заключить, что изучение широкого спектра морфологических факторов риска опухоли позволило создать новую классификацию операций в зависимости от их радикальности.

Следует отметить, что в настоящее время помимо оценки резектабельности опухоли мало уделяется внимания прогнозу заболевания. В мире существуют единичные прогностические модели для холангиоцеллюлярного рака, которые представлены в виде номограмм. В основу таких систем положена функция от нескольких переменных, которая представлена графически. При этом с помощью простых геометрических операций определяются функциональная зависимость без выполнения вычислений [78]. В связи с этим прогностическая ценность таких шкал низкая, что ограничивает их использование в клинической практике.

В свою очередь по результатам проведенного корреляционно-регрессионного анализа были предложены и запатентованы методики, позволяющие в индивидуальном порядке рассчитывать прогноз. Данная система прогноза основана на клинико-патологических и биомолекулярных критериях неблагоприятного прогноза. В основе прогностических шкал лежит балльная шкала оценки факторов риска. Влияние каждого фактора прогноза оценивается с учетом числа набранных баллов в зависимости от возможного максимального количества баллов. Чем больше баллов набирает пациент, тем хуже будет прогноз.

В настоящем исследовании прогноз был рассчитан как ретроспективно, так и проспективно. Ретроспективная оценка отдаленных результатов выполнена у 22 пациентов, которым проведено оперативное лечение в объеме резекции печени и желчных протоков: гемигепатэктомия и расширенная гемигепатэктомия – 20, изолированная резекция желчных протоков с резекцией 4В сегмента – 2.

Используя отобранные факторы риска, составлен прогноз в зависимости от набранных баллов: более 75% – выживаемость составляет менее года,

вероятность – 100%, от 1 года до 2 лет – 0%; 50-75% – выживаемость менее года – 0%, от 1-го года до 2 лет – 78%, более 2 лет – 22%; менее 50% выживаемость составляет более 2 лет – 100%, менее 0%. У 21 пациента из 22 прогноз совпал с результатами в отдаленном периоде наблюдения.

Следовательно, предложенная система прогноза позволяет составить прогноз течения заболевания после хирургического лечения и в дальнейшем построить индивидуальный алгоритм лечения.

Разработан способ прогнозирования отдаленных результатов, когда прогноз рассчитывают при помощи определения расширенных критериев радикальности операции. В частности, критериями прогноза являются край резекции желчного протока, микрососудистая и лимфососудистая инвазия, прорастание опухоли в паренхиму печени, периневральная инвазия, наличие опухолевых клеток в окружающей проток жировой клетчатке, поражение лимфоузлов ГДС.

Прогноз определяется на основании количества положительных факторов. При прогнозировании учитывают значение критериев радикальности с областью трех возможных вариантов прогноза: вариант 1 (R 0-2) – 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. Вариант 2 (R+3-5) – нерадикальные операции R 1+ – выживаемость более 2 лет составляет 29%, от 1 года до 2 лет 71% - менее 1 года - 0%, то есть вероятность выживаемости от 1 до 2 лет. Вариант 3 (R+6-7) – нерадикальные операции R 1+ – продолжительность жизни более 2 лет составляет 0%, от 1 года до 2 лет - 17%, менее 1 года - 83%, то есть вероятность выживаемости менее 1 года.

По данному методу ретроспективная оценка отдаленных результатов хирургического лечения выполнена у 36 пациентов, которым проведено оперативное лечение в объеме резекции печени и желчных протоков:

гемигепатэктомия и расширенная гемигепатэктомия – 31, изолированная резекция желчных протоков с резекцией 4В или 4В/5 сегментов печени – 5.

Перспективная оценка отдаленных результатов хирургического лечения выполнена по двум методам. Первый способ позволяет определить вероятность внепеченочного распространения опухоли (канцероматоза брюшины) уже на догоспитальном этапе.

Для составления прогноза использованы стадия заболевания (TNM), тип распространения опухоли по Bismuth-Corlette, поражение регионарных и отдаленных лимфоузлов, инвазия печеночной артерии и воротной вены, наличие асцита, уровень СЕА, СА 19-9, 125 и альфа-фетопротеина.

Способ диагностики представлен 4-х балльной шкалой оценки критериев. В зависимости от степени влияния каждого критерия ему присваивается соответствующее число баллов. В дальнейшем проводится подсчет количества баллов, соответствующих уровню влияния каждого клинико-инструментального критерия. Результат оценивается в зависимости от варианта области прогноза: прогноз от 0 до 75% – вероятность наличия перитонеального канцероматоза составляет 0%; прогноз от 75% до 85% – вероятность перитонеального канцероматоза составляет 60%; прогноз более 85% – вероятность перитонеального канцероматоза составляет 100%.

Данная шкала ретроспективно использована у 14 пациентов, у которых подозревалось наличие канцероматоза. У всех пациентов была выполнена эксплоративная лапаротомия.

У 19 пациентов до операции оценка прогностической системы выполнена проспективно. Для прогнозирования выживаемости применен комплексный подход. Для составления прогноза были использованы такие факторы как: стадия заболевания по TNM, поражение л/у ГДС, степень дифференцировки опухолевых клеток, экспрессия N-cadherin и COX 2. Балльная оценка факторов (6 балльная шкала) риска зависела от уровня значимости показателя, т.е. чем больше баллов набирал фактор, тем вероятность плохого исхода повышалась.

При прогнозировании учитывалось значение области прогноза для ожидаемой общей выживаемости в отдаленном периоде: прогноз более 75% – выживаемость менее 18 мес. (плохой прогноз) – 100%, прогноз от 50-75% – выживаемость от 18 мес. до 36 мес. (умеренный прогноз) - 100%, менее 50% выживаемость более 36 мес. (хороший прогноз) – 100%. Диагностическая точность метода составила 89,5%.

При резектабельных опухолях с учетом индивидуального прогноза можно выделить следующие группы больных: пациенты с резектабельной опухолью, но с плохим отдаленным прогнозом (выживаемость менее 1,5 года). В связи с чем у таких пациентов до проведения операции рекомендуется неоадьювантная терапия. В случае если пациенты с резектабельной опухолью и прогнозируемой выживаемостью от 1,5 до 3 лет проводится адьювантная терапия. И наконец, у пациентов с хорошим отдаленным прогнозом (выживаемость более 3 лет) может быть проведено только хирургическое лечение, если резекция носит статус R0/R1 в соответствии с новой классификацией.

Следовательно, предложенные шкалы можно использовать как до проведения операции, так и после нее и являются инновацией не только на территории России, но и в рамках мировой клинической практики.

Таким образом, хирургическое лечение опухолей проксимальных желчных протоков – это персонифицированный подход к каждому конкретному пациенту, где ведущая роль отводится радикальности операции и составлению 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 неoadъювантной терапией. Пациентам с резектабельной опухолью и прогнозируемой выживаемостью от 1 до 2 лет показано хирургическое лечение совместно с адъювантной терапией. Пациентам с прогнозируемой выживаемостью более 2 лет может быть проведено только хирургическое лечение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бредер В.В. Рак желчевыводящей системы / В.В. Бредер // Практическая онкология. - 2012. - Т.13. - 4(52). - С. 269-275.
2. Бурякина С.А. Опухоль Клатскина: современные аспекты дифференциальной диагностики / С.А. Бурякина, Г.Г. Кармазановский // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. - Т.17. - №1. - С.100-109.
3. Вишневский В.А. Диагностика и хирургическое лечение рака проксимальных печеночных протоков (опухолей Клатскина) / В.А. Вишневский, Т.И. Тарасюк // Практическая онкология. – 2004. - Т.5. - №2. -С.126 – 134.
4. Вишневский В.А. Отдаленные результаты радикальных и условно радикальных резекций при воротной холангиокарциноме / В.А. Вишневский, М.Г. Ефанов, Р.З. Икрамов, и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2013.- Т.18. - №2. - С. 9 – 20.
5. Гранов Д.А. Спорные вопросы диагностики и хирургического лечения больных с подозрением на протоковую холангиокарциному / Д.А. Гранов, В.В. Боровик, И.В. Тимергалин // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. - Т.20. - №4. - С. 45 - 50.
6. Ефанов М.Г. Первые результаты радикальных и условно радикальных результатов резекций при опухоли Клацкина / М.Г. Ефанов, Р.Б. Алиханов, В.В. Цвиркун, и др. // Злокачественные опухоли. - 2014. - № 4 (11). - С. 44-53.
7. Жариков Ю.О. Билиарная декомпрессия при опухолях проксимальных желчных протоков / Ю.О. Жариков, Т.В. Шевченко, А.В. Чжао // Клиническая медицина. - 2015. - Т. 93. - № 9. - С. 11 - 15.
8. Журавлев В.А. Хирургия воротной холангиокарциномы / В.А. Журавлев, В.М. Русинов, В.В. Булдаков, и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. - Т.18. - №2. - С. 31- 41.

9. Измайлова Л.Г. Ультразвуковая диагностика гиллюсной холангиокарциномы / Л.Г. Измайлова, А.Г. Приходько, А.В. Андреев, А.И. Васильев // Медицинская визуализация. – 2011. - №6. - С. 9 – 12.
10. Каштанова Н.Ю. Современный взгляд на проблему диагностики опухоли Клатскина (обзор литературы) / Н.Ю. Каштанова, В.Ю. Плетнёва, Ю.Ю. Гепалова // Медицинская визуализация. - 2016. - № 6. - С. 52 - 61.
11. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком печени и внепеченочных желчных протоков // Под редак. Ассоциации онкологов России. - Москва. – 2014. - С. 30.
12. Клинические рекомендации по лечению больных раком внепеченочных желчных протоков. Проект // Под редак. Базина И.С., Бредера В.В., Долгушина Б.И. и др. - Москва. – 2014.
13. Короленкова Л.И. Экспрессия е-кадгерина - биохимический маркер прогрессии заболевания при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях / Л.И. Короленкова, Е.В. Степанова, В.Д. Ермилова, и др. // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. - 2012. - Т. 53. - № 4. - С.272 - 277.
14. Котенко О.Г. Хирургическое лечение хиллярной холангиокарциномы с инвазией в воротную вену / О.Г. Котенко, А.О. Попов, А.А. Коршак, и др. // Украинский журнал хирургии. – 2013. - №3(22). - С. 7 – 13.
15. Назыров Ф. Г. Диагностика и тактика хирургического лечения больных опухолями проксимальных отделов внепеченочных желчных протоков / Ф.Г. Назыров, А.И. Икрамов, М.М. Акбаров, и др. // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2010. - №6. - С. 36-39.
16. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой; Моск. науч.-исслед. онкол. ин-т им. П. А. Герцена. - Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена. - 2016. - 236 с. - С. 23, 84-85. ISBN 978-5-85502-226-1.

- 17.Цыганков В.Н. Использование катетера направленной атерэктомии TurboHawk для биопсии при чрескожной чреспеченочной холангиостомии / В.Н. Цыганков, Р.Г. Ховалкин, А.Б. Варавя // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2015. - Т.20. - №1. - С.96-99.
- 18.Чжао А.В. Взгляд на проблему опухоли Клатскина / А.В. Чжао, Т.В. Шевченко, Ю.О. Жариков // *Хирургия. Журнал имени Н.И.Пирогова.* – 2015. - №4. - С. 62 - 67.
- 19.Щерба А.Е. Хирургическое лечение опухоли Клатскина / А.Е. Щерба, Ю.В. Слободин, О.О. Руммо, и др.// *Новости хирургии.* – 2009.- Т.17. - №4. - С. 92 – 98.
- 20.Abbas S. Systematic review and meta-analysis of the role of vascular resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma / S. Abbas, C. Sandroussi // *HPB (Oxford).* – 2013. – Vol.15. - №7. – P.492-503. - doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00616.x.
- 21.Achen M.G. Focus on lymphangiogenesis in tumor metastasis / M.G. Achen, B.K. McColl, S.A. Stacker // *Cancer Cell.* – 2005. – Vol.7. - №2. – P.121-127. - doi: 10.1016/j.ccr.2005.01.017
- 22.Aishima S. Different roles of S100P overexpression in intrahepatic cholangiocarcinoma: carcinogenesis of perihilar type and aggressive behavior of peripheral type / S. Aishima, N. Fujita, Y. Mano, et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2011. – Vol.35. - №4. – P.590-598. - doi: 10.1097/PAS.0b013e31820ffdf1.
- 23.Aishima S. Lymphatic spread is related to VEGF-C expression and D2-40-positive myofibroblasts in intrahepatic cholangiocarcinoma / S. Aishima, Y. Nishihara, T. Iguchi, et al. // *Mod Pathol.* – 2008. – Vol.21. - №3. – P.256-264. - doi: 10.1038/modpathol.3800985.
- 24.Altemeier W.A. Sclerosing carcinoma of the major intrahepatic bile ducts / W.A. Altemeier, E.A. Gall, M.M. Zininger, P.I. Hoxworth // *AMA Arch Surg.* – 1957. – Vol.75. - №3. – P.450–460.

25. Alvaro D. Estrogens and insulin-like growth factor 1 modulate neoplastic cell growth in human cholangiocarcinoma / D. Alvaro, B. Barbaro, A. Franchitto, et al. // *Am J Pathol.* – 2006. – Vol.169. - №3. – P.877-888.
26. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York/London: Springer; 2011.
27. Anand M.G. The value of molecular biomarkers in biliary tract cancer in the era of targeted therapy / M.G. Anand, C.P. Puri, B.A. Dhar // *J Clin Exp Hepatol.* – 2011. – Vol.1. - №1. – P.2-5. doi: 10.1016/S0973-6883(11)60118-7.
28. Baer H.U. Improvements in survival by aggressive resections of hilar cholangiocarcinoma / H.U. Baer, S.C. Stain, A.R. Dennison, et al. // *Ann Surg.* – 1993. – Vol.217. - №1. – P.20-27.
29. Bagante F. Perihilar Cholangiocarcinoma: Number of Nodes Examined and Optimal Lymph Node Prognostic Scheme / F. Bagante, T. Tran, G. Spolverato, et al. // *J Am Coll Surg* – 2016. – Vol.222. - №5. – P. 750-759.e2. - doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.02.012.
30. Baldwin M.E. Molecular control of lymphangiogenesis / M.E. Baldwin, S.A. Stacker, M.G. Achen // *Bioessays.* – 2002. – Vol.24. - №11. – P.1030-1040. - doi: 10.1002/bies.10173
31. Bengmark S. Major liver resection for hilar cholangiocarcinoma / S. Bengmark, H. Ekberg, A. Evander, et al. // *Ann Surg.* – 1988. – Vol.207. - №2. – P.120-125.
32. Bhowmick N.A. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression / N.A. Bhowmick, E.G. Neilson, H.L. Moses // *Nature.* – 2004. – Vol.432. - №7015. – P.332-337. - doi: 10.1038/nature03096
33. Bhuiya M.R. Clinicopathologic studies on perineural invasion of bile duct carcinoma / M.R. Bhuiya, Y. Nimura, J. Kamiya, et al. // *Ann Surg.* – 1992. – Vol.215. - №4. – P.344-349.

34. Bismuth H. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver / H. Bismuth, M.B. Corlette // *Surg Gynecol Obstet.*-1975.- №140(2).-P.170-178.
35. Bismuth H. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma / H. Bismuth, R. Nakache, T. Diamond // *Ann Surg.* – 1992. – Vol.215. - №1. – P.31-38.
36. Blechacz B. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma / B. Blechacz, M. Komuta, T. Roskams, G.J. Gores // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2011. – Vol.8. - №9. – P. 512-522. - doi: 10.1038/nrgastro.2011.131.
37. Blumgart L.H. Surgical approaches to cholangiocarcinoma at confluence of hepatic ducts / L.H. Blumgart, N.S. Hadjis, I.S. Benjamin, R. Beazley // *Lancet.* – 1984. – Vol.1. - №8368. – P.66-70.
38. Boerma E.J. Research into the results of resection of hilar bile duct cancer / E.J. Boerma // *Surgery.* – 1990. – Vol.108. - №3. – P.572-580.
39. Bosman F.T. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. 4th ed. / F.T.Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban, et al. // IARC: Lyon. – 2010. - P. 195-278.
40. Braicu C. Molecular Markers in the Pathogenesis of Cholangiocarcinoma: Potential for Early Detection and Selection of Appropriate Treatment / C. Braic, C. Burz, I. Berindan-Neagoe, et al. // *Gastroenterology Res.* – 2009. – Vol.2. - №3. – P.132-140. - doi:10.4021/gr2009.06.1299
41. Briggs C.D. Prognostic molecular markers in cholangiocarcinoma: a systematic review / C.D. Briggs, C.P. Neal, C.D. Mann, et al. // *Eur J Cancer.*- 2009. – Vol.45. - №1. – P.33-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.08.024.
42. Burke E.C. Hilar Cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system / E.C. Burke, W.R. Jarnagin, S.N. Hochwald, et al. // *Ann Surg.* – 1998. – Vol.228. - №3. – P.385-94.

- 43.Cannon R.M. Surgical resection for hilar cholangiocarcinoma: experience improves resectability / R.M. Cannon, G. Brock, J.F. Buell // *HPB (Oxford)*. – 2012. – Vol.14. - №2. – P.142-149. - doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00419.x.
- 44.Castellano-Megías V.M. Pathological aspects of so called "hilar cholangiocarcinoma" / V.M. Castellano-Megías, A.C. Ibarrola-de, F. Colina-Ruizdelgado // *World J Gastrointest Oncol*. – 2013. – Vol.5. - №7. – P.159-170. doi: 10.4251/wjgo.v5.i7.159
- 45.Chen W. Combined portal vein resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis./ W. Chen, K. Ke, Y.L. Chen // *Eur J Surg Oncol*.- 2014. – Vol.40. - №5. – P.489-495. doi: 10.1016/j.ejso.2014.02.231.
- 46.Chen X.P. Extent of liver resection for hilar cholangiocarcinoma / X.P. Chen, W.Y. Lau, Z.Y. Huang, et al. // *Br J Surg*. – 2009. – Vol.96. - №10. – P.1167-1175. - doi: 10.1002/bjs.6618.
- 47.Cheng Q.B. 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.1197-1203. - doi: 10.1016/j.ejso.2012.08.009.
- 48.Cho A. Laparoscopy in the management of hilar cholangiocarcinoma / A. Cho, H. Yamamoto, O. Kainuma, et al. // *World J Gastroenterol*. – 2014. – Vol.20. - №41. – P.15153-15157. - doi: 10.3748/wjg.v20.i41.15153.
- 49.Cho M.S. Surgical outcomes and predicting factors of curative resection in patients with hilar cholangiocarcinoma: 10-year single-institution experience / M.S. Cho, S.H. Kim, S.W. Park, et al. // *J Gastrointest Surg*. – 2012. – Vol.16. - №9. – P.1672-1679. - doi: 10.1007/s11605-012-1960-0.
- 50.Choi J.Y. Hilar cholangiocarcinoma: role of preoperative imaging with sonography, MDCT, MRI, and direct cholangiography / J.Y.Choi, M.J.Kim, J.M.Lee, et al.// *AJR Am J Roentgenol*. – 2008. – Vol.191. -№5. – P.1448-1457. doi: 10.2214/AJR.07.3992.

51. Choi J.Y. Assessment of hilar and extrahepatic bile duct cancer using multidetector CT: value of adding multiplanar reformations to standard axial images / J.Y. Choi, J.M. Lee, J.Y. Lee, et al. // *Eur Radiol.* – 2007. – Vol.17. - №12. – P.3130-3138.
52. Christiansen A. Lymphangiogenesis and cancer / A. Christiansen, M. Detmar // *Genes Cancer.* – 2011. – Vol.2. - №12. – P.1146-1158. - doi: 10.1177/1947601911423028.
53. Chuaysri C. Alpha-smooth muscle actin-positive fibroblasts promote biliary cell proliferation and correlate with poor survival in cholangiocarcinoma / C. Chuaysri, P. Thuwajit, A. Paupairoj, et al. // *Oncol Rep.* – 2009. – Vol.21. - №4. – P.957-969.
54. Chung Y.E. Staging of extrahepatic cholangiocarcinoma / Y.E. Chung, M.J. Kim, Y.N. Park, et al. // *Eur Radiol.* – 2008. – Vol.18. - №10. – P.2182-2195. - doi: 10.1007/s00330-008-1006-x.
55. Cunha G.R. Role of the stromal microenvironment in carcinogenesis of the prostate / G.R. Cunha, S.W. Hayward, Y.Z. Wang, W.A. Ricke // *Int J Cancer.* – 2003. – Vol.107. - №1. – P.1-10. - doi: 10.1002/ijc.11335
56. de Jong M.C. Hilar cholangiocarcinoma: tumor depth as a predictor of outcome / M.C. de Jong, S.M. Hong, M.M. Augustine, et al. // *Arch Surg.* – 2011. – Vol.146. - №6. – P.697-703. - doi: 10.1001/archsurg.2011.122.
57. de Jong M.C. The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 305 cases / M.C. de Jong, H. Marques, B.M. Clary, et al. // *Cancer.* – 2012. – Vol.118. - №19. – P.4737-4747. - doi: 10.1002/cncr.27492.
58. de Visser K.E. Towards understanding the role of cancer-associated inflammation in chemoresistance / K.E. de Visser, J. Jonkers // *Curr Pharm Des.* – 2009. – Vol.15. - №16. – P.1844-1853.

59. Deoliveira M.L. 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.1363-1371. doi: 10.1002/hep.24227.
60. Derycke L.D. N-cadherin in the spotlight of cell-cell adhesion, differentiation, embryogenesis, invasion and signaling / L.D. Derycke, M.E. Bracke // *Int J Dev Biol*. – 2004. – Vol.48. - №5-6. – P.463-476.
61. Dinant S. Improved outcome of resection of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor) / S. Dinant, M.F. Gerhards, E.A. Rauws, et al. // *Ann Surg Oncol*. – 2006. – Vol.13. - №6. – P.872-880. - doi: 10.1245/ASO.2006.05.053.
62. Ding G. A modified Jarnagin-Blumgart classification better predicts survival for resectable hilar cholangiocarcinoma / G. Ding, Y. Yang, L. Cao, et al. // *World J Surg Oncol*. – 2015. - №13. – P.99. - doi: 10.1186/s12957-015-0526-5.
63. Dong L.W. Prognostic significance of Beclin 1 in intrahepatic cholangiocellular carcinoma / L.W. Dong, Y.J. Hou, Y.X. Tan, et al. // *Autophagy*. – 2011. – Vol.7. - №10. – P.1222-1229. - doi: 10.4161/auto.7.10.16610.
64. Dumitrascu T. Resection for hilar cholangiocarcinoma: analysis of prognostic factors and the impact of systemic inflammation on long-term outcome / T. Dumitrascu, D. Chirita, M. Ionescu, I. Popescu // *J Gastrointest Surg*. – 2013. – Vol.17. - №5. – P.913-924. - doi: 10.1007/s11605-013-2144-2.
65. Ebata T. Proposal to modify the International Union Against Cancer staging system for perihilar cholangiocarcinomas. / T. Ebata, T. Kosuge, S. Hirano, et al. // *Br J Surg*. – 2014. – Vol.101. - №2. – P. 79-88. doi: 10.1002/bjs.9379.
66. Ebata T. Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: audit of 52 consecutive cases / T. Ebata, M. Nagino, J. Kamiya, et al. // *Ann Surg*. – 2003. – Vol.238. - №5. – P.720-727.
67. Ebata T. Pathological appraisal of lines of resection for bile duct carcinoma / T. Ebata, H. Watanabe, Y. Ajioka, et al. // *Br J Surg*. – 2002. – Vol.89. - №10. – P.1260-1267.

- 68.Edge S.B. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed./ S.B. Edge, D.R.Byrd, C.C. Compton, et al. // New York: Springer-Verlag. – 2010. - P. 219-225.
- 69.Endo I. 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.2104-2112. - doi: 10.1245/s10434-008-0003-2.
- 70.Endo I. Imaging and surgical planning for perihilar cholangiocarcinoma / I. Endo, R. Matsuyama, R. Mori, et al. // J Hepatobiliary Pancreat Sci. – 2014. – Vol.21. - №8. – P.525-532. - doi: 10.1002/jhbp.75.
- 71.Endo I. Right hepatectomy with resection of caudate lobe and extrahepatic bile duct for hilar cholangiocarcinoma / I. Endo, R. Matsuyama, K. Taniguchi, et al. // J Hepatobiliary Pancreat Sci. – 2012. – Vol.19. - №3. –P.216-224. - doi: 10.1007/s00534-011-0481-7.
- 72.Ercolani G. Changes in the surgical approach to hilar cholangiocarcinoma during an 18-year period in a Western single center / G. Ercolani, M. Zanello, G.L. Grazi, et al. // J Hepatobiliary Pancreat Sci. – 2010. – Vol.17. - №3. – P.329-337. - doi: 10.1007/s00534-009-0249-5.
- 73.Farges O. 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. 274-283. doi: 10.1002/bjs.8950.
- 74.French J.J. A matrix metalloproteinase inhibitor to treat unresectable cholangiocarcinoma / J.J. French, M.J. Midwinter, M.K. Bennett, et al. // HPB (Oxford). – 2005. – Vol.7. - №4. – P.289-291. - doi: 10.1080/13651820510042246.
- 75.Gaspersz M. Conditional survival in patients with unresectable perihilar cholangiocarcinoma M. Gaspersz, S. Buettner, J. Vugt, et al. // HPB. – 2017. – Vol.19. №11. P.966–971. - dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2017.07.004.
- 76.Gazzaniga G.M. Primitive hepatic hilum neoplasm / G.M. Gazzaniga, E. Ciferri, C. Bagarolo, et al. // J Surg Oncol Suppl. – 1993. - №3. – P.140-146.

77. Glickman J.N. The prognostic significance of lymph node micrometastasis in patients with esophageal carcinoma / J.N. Glickman, C. Torres, H.H. Wang, et al. // *Cancer*. – 1999. – Vol.85. - №4. – P.769-778.
78. Groot Koerkamp B. Recurrence Rate and Pattern of Perihilar Cholangiocarcinoma after Curative Intent Resection / B. Groot Koerkamp, J.K. Wiggers, P.J. Allen, et al. // *J Am Coll Surg*. – 2015. – Vol.221. - №6. –P.1041-1049. - doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.09.005.
79. Groot Koerkamp B. Survival after resection of perihilar cholangiocarcinoma- development and external validation of a prognostic nomogram./ B. Groot Koerkamp, J.K. Wiggers, M. Gonen, et al.// *Ann Oncol*. – 2015. – Vol.26. - №9. –P.1930-1935. doi: 10.1093/annonc/mdv279.
80. Guedj N. Comparative protein expression profiles of hilar and peripheral hepatic cholangiocarcinomas / N. Guedj, Q. Zhan, M. Perigny, et al. // *J Hepatol*. – 2009. – Vol.51. - №1. – P.93-101. - doi: 10.1016/j.jhep.2009.03.017.
81. Hadjis N.S. Outcome of radical surgery in hilar cholangiocarcinoma / N.S. Hadjis, J.I. Blenkharn, N. Alexander, et al. // *Surgery*. – 1990. – Vol.107. - №6. – P.597-604.
82. Hemming A.W. Portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma / A.W. Hemming, R.D. Kim, K.L. Mekeel, et al. // *Am Surg*. – 2006. – Vol.72. - №7. – P.599-604; discussion 604-605.
83. Hemming A.W. Portal vein resection in management of hilar cholangiocarcinoma / A.W. Hemming, K. Mekeel, A. Khanna, et al. // *J Am Coll Surg*. – 2011. – Vol.212. - №4. – P.604-613; discussion 613-616. - doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.12.028.
84. Hemming A.W. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma / A.W. Hemming, A.I. Reed, S. Fujita, et al. // *Ann Surg*. – 2005. – Vol.241. - №5. – P. 693-699; discussion 699-702.
85. Hirano S. Outcome of surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: a special reference to postoperative morbidity and mortality / S. Hirano, S. Kondo, E.

- Tanaka, et al. // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2010. – Vol.17. -№4. – P.455-462. doi: 10.1007/s00534-009-0208-1.
- 86.Hong S.M. 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 // *Surgery.* – 2009. – Vol.146. - №2. – P.250-257. - doi: 10.1016/j.surg.2009.02.023.
- 87.Hu H.J. Prognostic factors and long-term outcomes of hilar cholangiocarcinoma: A single-institution experience in China / H.J. Hu, H. Mao, A. Shrestha, et al. // *World J Gastroenterol.* – 2016. – Vol.22. - №8. –P.2601-2610. - doi: 10.3748/wjg.v22.i8.2601.
- 88.Huang X.Y. Comprehensive multiple molecular profile of epithelial mesenchymal transition in intrahepatic cholangiocarcinoma patients / X.Y. Huang, C. Zhang, J.B. Cai, et al. // *PLoS One.* – 2014. – Vol.9. - №5. – P.e96860. - doi: 10.1371/journal.pone.0096860.
- 89.Igami T. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the "new era": the Nagoya University experience / T. Igami, H. Nishio, T. Ebata, et al. // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2010. – Vol.17. - №4. – P.449-454. doi: 10.1007/s00534-009-0209-0.
- 90.Ikeyama T. 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.1052-1057.
- 91.Ito F. Resection of hilar cholangiocarcinoma: concomitant liver resection decreases hepatic recurrence / F. Ito, R. Agni, R.J. Rettammel, et al. // *Ann Surg.* – 2008. – Vol.248. - №2. – P.273-279. - doi: 10.1097/SLA.0b013e31817f2bfd.
- 92.Ito F. Hilar cholangiocarcinoma: current management / F. Ito, C.S. Cho, L.F. Rikkers, S.M. Weber // *Ann Surg.* – 2009. – Vol.250. - №2. – P.210-218. - doi: 10.1097/SLA.0b013e3181afe0ab.

93. Jaiwala J. Triple-tissue sampling at ERCP in malignant biliary obstruction / J. Jaiwala, E.L. Fogel, S. Sherman, et al. // *Gastrointest Endosc.* – 2000. – №51(4 Pt 1). – P.383-90.
94. Jang J.Y. Actual long-term outcome of extrahepatic bile duct cancer after surgical resection / J.Y. Jang, S.W. Kim, D.J. Park, et al. // *Ann Surg.* – 2005. – Vol.241. – №1. – P.77-84.
95. Jarnagin W.R. Papillary phenotype confers improved survival after resection of hilar cholangiocarcinoma / W.R. Jarnagin, W. Bowne, D.S. Klimstra, et al. // *Ann Surg.* – 2005. – Vol.241. – №5. – P.703-712; discussion 712-714.
96. Jarnagin W.R. 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. – P.507–517; discussion 517-519.
97. Jarnagin W.R. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies / W.R. Jarnagin, L. Ruo, S.A. Little, et al. // *Cancer.* – 2003. – Vol.98. – №8. – P.1689-1700.
98. Jonas S. Radical surgery for hilar cholangiocarcinoma / S. Jonas, C. Benckert, A. Thelen, et al. // *Eur J Surg Oncol.* – 2008. – Vol.34. – №3. – P.263-271. - doi: 10.1016/j.ejso.2007.09.024
99. Kaplanis K. E-cadherin expression during progression of squamous intraepithelial lesions in the uterine cervix / K. Kaplanis, A. Kiziridou, V. Liberis, et al. // *Eur J Gynaecol Oncol.* – 2005. – Vol.26. – №6. – P.608-610.
100. Kawasaki S. Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer: application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization / S. Kawasaki, H. Imamura, A. Kobayashi, et al. // *Ann Surg.* – 2003. – Vol.238. – №1. – P.84-92.
101. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis: an unusual tumor with distinctive clinical and pathological features / G. Klatskin // *Am J Med.* – 1965. – №38. – P.241–256.

102. Kobayashi A. Disease recurrence patterns after R0 resection of hilar cholangiocarcinoma / A.Kobayashi, S. Miwa, T. Nakata, S. Miyagawa // *Br J Surg.* – 2010. – Vol.97. - №1. – P.56-64. - doi: 10.1002/bjs.6788.
103. Kondo S. 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.
104. Konstadoulakis M.M. Aggressive surgical resection for hilar cholangiocarcinoma: is it justified? Audit of a single center's experience / M.M. Konstadoulakis, S. Roayaie, I.P. Gomatos, et al. // *Am J Surg.* – 2008. – Vol.196. - №2. – P.160-169. - doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.07.033.
105. Kow A.W. Role of caudate lobectomy in type III A and III B hilar cholangiocarcinoma: a 15-year experience in a tertiary institution / A.W. Kow, C.D. Wook, S.C. Song, et al. // *World J Surg.* – 2012. – Vol.36. – №5. – P. 1112-1121. - doi: 10.1007/s00268-012-1497-0.
106. Kubota Y. Endoscopic transpapillary biopsy for diagnosis of patients with pancreaticobiliary ductal strictures / Y. Kubota, M. Takaoka, K. Tani, et al. // *Am J Gastroenterol.* – 1993. – Vol.88. - №10. – P.1700-1704.
107. Kuriyama N. Transhepatic Hilar Approach for Perihilar Cholangiocarcinoma: Significance of Early Judgment of Resectability and Safe Vascular Reconstruction. N. Kuriyama, S. Isaji, A. Tanemura, et al. // *J. Gastrointest. Surg.* – 2017. – Vol.21. №3. P.590–599. - doi: 10.1007/s11605-016-3332-7.
108. Lai E.C. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice / E.C. Lai, F.P. Mok, S.T. Fan, et al. // *Br J Surg.* – 1994. – Vol.81. - №8. – P.1195-1198.
109. Lau S.H. Current therapy of hilar cholangiocarcinoma / S.H. Lau, W.Y. Lau. // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2012. – Vol.11. -№1. – P.12-17.

110. Lee J.H. The proximal margin of resected hilar cholangiocarcinoma: the effect of microscopic positive margin on long-term survival / J.H. Lee, D.W. Hwang, S.Y. Lee, et al. // *Am Surg.* – 2012. – Vol.78. - №4. – P.471-477.
111. Lee S.G. One hundred and eleven liver resections for hilar bile duct cancer / S.G. Lee, Y.J. Lee, K.M. Park, et al. // *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2000. – Vol.7. - №2. – P.135-141. - doi: 10.1007/s005340000070135.534.
112. Lee S.G. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the new era: the Asan experience / S.G. Lee, G.W. Song, S. Hwang, et al. // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2010. – Vol.17. - №4. – P.476-489. - doi: 10.1007/s00534-009-0204-5.
113. Leyva-Illades D. Cholangiocarcinoma pathogenesis: Role of the tumor microenvironment / D. Leyva-Illades, M. McMillin, M. Quinn, S. Demorrow // *Transl Gastrointest Cancer.* – 2012. – Vol.1. - №1. – P.71-80.
114. Li H. Analysis of the surgical outcome and prognostic factors for hilar cholangiocarcinoma: a Chinese experience / H. Li, Y. Qin, Y. Cui, et al. // *Dig Surg.* – 2011. – Vol.28. - №3. – P.226-231. - doi: 10.1159/000327361.
115. Liver Cancer Study Group of Japan. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer, 4th ed. Tokyo: Kanehara; 2000.
116. Lymboussaki A. Expression of the vascular endothelial growth factor C receptor VEGFR-3 in lymphatic endothelium of the skin and in vascular tumors / A. Lymboussaki, T.A. Partanen, B. Olofsson, et al. // *Am J Pathol.* – 1998. – Vol.153. - №2. – P. 395-403. - doi: 10.1016/S0002-9440(10)65583-6
117. Macken E. Brush cytology of ductal strictures during ERCP / E. Macken, M. Drijkoningen, E. Van Aken, W. Van Steenberghe // *Acta Gastroenterol Belg.* – 2000. – Vol.63. - №3. – P.254-259.
118. Mancino A. Estrogens stimulate the proliferation of human cholangiocarcinoma by inducing the expression and secretion of vascular endothelial growth factor / A. Mancino, M.G. Mancino, S.S. Glaser, et al. // *Dig*

- Liver Dis. – 2009. – Vol.41. - №2. – P.156-163. - doi: 10.1016/j.dld.2008.02.015.
119. Mansfield J.C. A prospective evaluation of cytology from biliary strictures / J.C. Mansfield, S.M. Griffin, V. Wadehra, K. Matthewson // Gut. – 1997. – Vol.40. - №5. – P.671-677.
120. Mansour J.C. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement / J.C. Mansour, T.A. Aloia, C.H. Crane, et al. // HPB (Oxford). – 2015. – vol.17. - №8. – P.691-699. - doi: 10.1111/hpb.12450.
121. Mantel H.T. 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.1373-1380. - doi: 10.1002/cam4.693.
122. Mantovani A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes / A. Mantovani, S. Sozzani, M. Locati, et al. // Trends Immunol. – 2002. – Vol.23. - №11. – P.549-555.
123. Mao X. Differential expression of fascin, E-cadherin and vimentin: Proteins associated with survival of cholangiocarcinoma patients / X. Mao, D. Chen, J. Wu, et al. // Am J Med Sci. – 2013. – Vol.346. - №4. – P.261-268. - doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182707108.
124. Matsuo K. 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.343-355. - doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.025.
125. Miyazaki M. Parenchyma-preserving hepatectomy in the surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma / M. Miyazaki, H. Ito, K. Nakagawa, et al. // J Am Coll Surg. – 1999. – Vol.189. - №6. – P.575-583.
126. Miyazaki M. Recent advance in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: hepatectomy with vascular resection / M. Miyazaki, F.

- Kimura, H. Shimizu, et al. // *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2007. – Vol.14. - №5. – P.463-468. - doi: 10.1007/s00534-006-1195-0
127. Miyazaki M. Classification of biliary tract cancers established by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery: 3(rd) English edition / M. Miyazaki, M. Ohtsuka, S. Miyakawa, et al. // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2015. – Vol.22. - №3. – P.181-196. - doi: 10.1002/jhbp.211.
128. Miyazaki M. Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2015: the 2nd English edition / M. Miyazaki, H. Yoshitomi, S. Miyakawa, et al. // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2015. – Vol.22. - №4. P.249-273. - doi: 10.1002/jhbp.233.
129. 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.153-158.
130. Möbius C. Evaluation of VEGF A expression and microvascular density as prognostic factors in extrahepatic cholangiocarcinoma / C. Möbius, C. Demuth, T. Aigner, et al. // *Eur J Surg Oncol.* – 2007. – Vol.33. - №8. – P.1025-1029. - doi: 10.1016/j.ejso.2007.02.020
131. Morell C.M. Vascular biology of the biliary epithelium / C.M. Morell, L. Fabris, M. Strazzabosco // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – Vol.28. - Suppl 1. – P.26-32. - doi: 10.1111/jgh.12022.
132. Nagino M. Perihilar cholangiocarcinoma: a surgeon's viewpoint on current topics / M. Nagino // *J Gastroenterol.* – 2012. – Vol.47. - №11. – P.1165-1176. - doi: 10.1007/s00535-012-0628-6.
133. Nagino M. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections / M. Nagino, T.Ebata, Y.Yokoyama, et al. // *Ann Surg.* – 2013. – Vol.258. -№1. – P.129-140. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182708b57.
134. Nagino M. "Anatomic" right hepatic trisectionectomy (extended right hepatectomy) with caudate lobectomy for hilar cholangiocarcinoma / M.

- Nagino, J. Kamiya, T. Arai, et al. // *Ann Surg.* – 2006. – Vol.243. - №1. – P.28-32.
135. Nagino M. Hepatectomy with simultaneous resection of the portal vein and hepatic artery for advanced perihilar cholangiocarcinoma: an audit of 50 consecutive cases / M. Nagino, Y. Nimura, H. Nishio, et al. // *Ann Surg.* – 2010. – Vol.252. - №1. – P.115-123. - doi:10.1097/SLA.0b013e3181e463a7.
136. Neuhaus P. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma / P. Neuhaus, S. Jonas, W.O. Bechstein, et al. // *Ann Surg.* – 1999. – Vol.230. – №6. – P.808-818; discussion 819.
137. Neuhaus P. Oncological superiority of hilar en bloc resection for the treatment of hilar cholangiocarcinoma./ P. Neuhaus, A. Thelen, S. Jonas, G., et al.// *Ann Surg Oncol.* – 2012. – Vol.19. - №5. - P. 1602-1608. doi: 10.1245/s10434-011-2077-5.
138. Nimura Y. Staging cholangiocarcinoma by cholangioscopy / Y. Nimura // *HPB (Oxford).* – 2008. – Vol.10. - №2. – P.113-115. - doi: 10.1080/13651820801992658.
139. Nimura Y. Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus / Y. Nimura, N. Hayakawa, J. Kamiya, et al. // *World J Surg.* – 1990. – Vol.14. - №4. – P.535-543; discussion 544.
140. Nishio H. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma: the Nagoya experience / H. Nishio, M. Nagino, Y. Nimura // *HPB (Oxford).* – 2005. – Vol.7. - №4. – P.259-262. - doi: 10.1080/13651820500373010.
141. Nitta T. Prognostic significance of epithelial-mesenchymal transition-related markers in extrahepatic cholangiocarcinoma: comprehensive immunohistochemical study using a tissue microarray / T. Nitta, T. Mitsuhashi, Y. Hatanaka, et al. // *Br J Cancer.* – 2014. – Vol.111. - №7. – P. 1363-72. doi: 10.1038/bjc.2014.415.
142. Nuzzo G. Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter

- analysis of 440 patients / G. Nuzzo, F. Giuliante, F. Ardito, et al. // *Arch Surg.* – 2012. – Vol.147. - №1. - P. 26-34.
143. Ogura Y. Surgical treatment of carcinoma of the hepatic duct confluence: analysis of 55 resected carcinomas / Y. Ogura, R. Mizumoto, M. Tabata, et al. // *World J Surg.* – 1993. – Vol.17. - №1. – P. 85-92; discussion 92-93.
144. Okabe H. Hepatic stellate cells may relate to progression of intrahepatic cholangiocarcinoma / H. Okabe, T. Beppu, H. Hayashi, et al. // *Ann Surg Oncol.* – 2009. – Vol.16. - №9. – P.2555-2564. - doi: 10.1245/s10434-009-0568-4.
145. Okazaki Y. Study of the intrahepatic surgical margin of hilar bile duct carcinoma / Y. Okazaki, T. Horimi, M. Kotaka, et al. // *Hepatogastroenterology.* – 2002. – Vol.49. - №45. – P.625-627.
146. Okuda K. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 2: molecular pathology and treatment / K. Okuda, Y. Nakanuma, M. Miyazaki // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2002. – Vol.17. - №10. – P.1056-1063.
147. Olumi A.F. Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium / A.F. Olumi, G.D. Grossfeld, S.W. Hayward, et al. // *Cancer Res.* – 1999. - №59. – P.5002–5011.
148. Onimaru M. Angiogenic and lymphangiogenic cascades in the tumor microenvironment / M. Onimaru, Y. Yonemitsu // *Front Biosci (Schol Ed)* - 2011. - №3. – P.216-225.
149. Orimo A. Stromal fibroblasts in cancer: a novel tumor-promoting cell type / A. Orimo, R.A. Weinberg // *Cell Cycle.* – 2006. – Vol.5. - №15. – P.1597-1601. - doi: 10.4161/cc.5.15.3112
150. Osnes M. Endoscopic retrograde brush cytology (ERBC) of the biliary and pancreatic ducts / M. Osnes, A. Serck-Hanssen, J. Myren // *Scand J Gastroenterol.* – 1975. – Vol.10. - №8. – P.829-831.
151. Otto G. Klatskin tumour: meticulous preoperative work-up and resection rate / G. Otto, M. Hoppe-Lotichius, F.Z. Bittinger, et al. // *Gastroenterol.* – 2011. – Vol.49. - №4. – P.436-442. - doi:10.1055/s-0029-1246011.

152. Paolicchi E. A single nucleotide polymorphism in EZH2 predicts overall survival rate in patients with cholangiocarcinoma / E. Paolicchi, P. Pacetti, E. Giovannetti, et al. // *Oncol Lett.* – 2013. – Vol.6. - №5. – P. 1487-1491.
153. Parikh A.A. Operative considerations in resection of hilar cholangiocarcinoma / A.A. Parikh, E.K. Abdalla, J.N. Vauthey // *HPB (Oxford)*. – 2005. – Vol.7. - №4. – P. 254-258. - doi: 10.1080/13651820500373093.
154. Paul A. Klatskin tumors and the accuracy of the Bismuth-Corlette classification / A. Paul, G.M. Kaiser, E.P. Molmenti, et al.// *Am Surg.* – 2011. – Vol.77. - №12. – P.1695-1699.
155. Ponchon T. Value of endobiliary brush cytology and biopsies for the diagnosis of malignant bile duct stenosis: results of a prospective study / T. Ponchon, P. Gagnon, F. Berger, et al. // *Gastrointest Endosc.* – 1995. – Vol.42. - №6. – P.565-572.
156. Prica F. The life and works of S100P - from conception to cancer / F. Prica, T. Radon, Y. Cheng, T. Crnogorac-Jurcevic // *Am J Cancer Res.* – 2016. – Vol.6. - №2. – P.562-576.
157. Pugliese V. Endoscopic retrograde forceps biopsy and brush cytology of biliary strictures: a prospective study / V. Pugliese, M. Conio, G. Nicolò, et al. // *Gastrointest Endosc.* – 1995. – Vol.42. - №6. – P.520-526.
158. Ramacciato G. Univariante and multivariate analysis of prognostic factors in the surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma / G. Ramacciato, G. Nigri, R. Bellagamba, et al. // *Am Surg.* – 2010. – Vol.76. - №11. – P.1260-1268.
159. Ramesh H. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: feasibility and results of parenchyma-conserving liver resection / H. Ramesh, K. Kuruvilla, A. Venugopal, et al. // *Dig Surg.* – 2004. – Vol.21. - №2. – P.114-122. - doi: 10.1159/000077335.
160. Ramia J.M. Hilar cholangiocarcinoma / J.M. Ramia // *World Journal of Gastrointestinal Oncology.* – 2013. – Vol.5. - №7. – P.113-114. - doi: 10.4251/wjgo.v5.i7.113.

161. Räsänen K. Activation of fibroblasts in cancer stroma / K. Räsänen, A. Vaheri / *Exp Cell Res.* – 2010. – Vol.316. - №17. – P.2713-2722. - doi: 10.1016/j.yexcr.2010.04.032.
162. Rassam F. Modern work-up and extended resection in perihilar cholangiocarcinoma: the AMC experience / F. Rassam, E. Roos, K. Lienden, et al. // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2018. – Vol.403. №3. P.289-307. - doi.org/10.1007/s00423-018-1649-2.
163. Razumilava N. Cholangiocarcinoma / N. Razumilava, G.J. Gores // *Lancet.* – 2014. – Vol.383. - №9935. – P.2168-2179. - doi: 10.1016/S0140-6736(13)61903-0.
164. Rea D.J. Major hepatic resection for hilar cholangiocarcinoma: analysis of 46 patients / D.J. Rea, M. Munoz-Juarez, M.B. Farnell, et al. // *Arch Surg.* – 2004. – Vol.139. - №5. – P.514-523; discussion 523-5. - doi: 10.1001/archsurg.139.5.514
165. Regimbeau J.M. Tumour size over 3 cm predicts poor short-term outcomes after major liver resection for hilar cholangiocarcinoma. By the HC-AFC-2009 group / J.M. Regimbeau, D. Fuks, P. Pessaux, et al. // *HPB (Oxford)* – 2015. – Vol.17. - №1. – P.79-86. - doi: 10.1111/hpb.12296.
166. Ribero D. 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.776-781; discussion 781-783. - doi: 10.1097/SLA.0b013e3182368f85.
167. Rizvi S. Cholangiocarcinoma – evolving concepts and therapeutic strategies. S. Rizvi, S. Khan, C. Hallemeier, et al. // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol.15. №2. P.95–111. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.157
168. Rocha F.G. Hilar cholangiocarcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience / F.G. Rocha, K. Matsuo, L.H. Blumgart, W.R. Jarnagin // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2010. – Vol.17. - №4. – P.490-496. - doi: 10.1007/s00534-009-0205-4.

169. Rojas A. Fueling inflammation at tumor microenvironment: the role of multiligand/RAGE axis / A. Rojas, H. Figueroa, E. Morales // *Carcinogenesis*. – 2010. – Vol.31. - №3. – P.334-341. - doi: 10.1093/carcin/bgp322.
170. Sakamoto E. The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma: a histologic analysis of 62 resected cases / E. Sakamoto, Y. Nimura, N. Hayakawa, et al. // *Ann Surg*. – 1998. – Vol.227. - №3. – P.405-411.
171. Sano T. One hundred two consecutive hepatobiliary resections for perihilar cholangiocarcinoma with zero mortality / T. Sano, K. Shimada, Y. Sakamoto, et al // *Ann Surg*. – 2006. – Vol. 244. - №2. – P.240-247. – doi: 10.1097/01.sla.0000217605.66519.38
172. Sato Y. Epithelial-mesenchymal transition induced by transforming growth factor- β 1/Snail activation aggravates invasive growth of cholangiocarcinoma / Y. Sato, K. Harada, K. Itatsu, et al. // *Am J Pathol*. – 2010. – Vol.177. - №1. – P.141-152. - doi: 10.2353/ajpath.2010.090747.
173. Saxena A. Improved outcomes after aggressive surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: a critical analysis of recurrence and survival / A. Saxena, T.C. Chua, F.C. Chu, D.L. Morris // *Am J Surg*. – 2011. – Vol.202. - №3. – P.310-320. - doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.08.041.
174. Schiffman S.C. Overall survival peri-hilar cholangiocarcinoma: R1 resection with curative intent compared to primary endoscopic therapy / S.C. Schiffman, N.P. Reuter, K.M. McMasters, et al. // *J Surg Oncol*. – 2012. – Vol.105. - №1. – P.91-96. - doi: 10.1002/jso.22054.
175. Schwartz J.J. Using the modern Silverhawk™ atherectomy catheter to characterize biliary structures that appear malignant: review of initial experience / J.J. Schwartz, H. Thiesset, F. Clayton, et al. // *HPB (Oxford)*. – 2011. – Vol.13. - №11. - P.823–829. - doi:10.1111/j.1477-2574.2011.00376.x
176. Seyama Y. 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.

177. Shimada H. Is parenchyma-preserving hepatectomy a noble option in the surgical treatment for high-risk patients with hilar bile duct cancer? / H. Shimada, I. Endo, M. Sugita, et al. // *Langenbecks Arch Surg.* – 2003. – Vol.388. - №1. – P.33-41. - doi: 10.1007/s00423-003-0358-6.
178. Shimada K. Safety and effectiveness of left hepatic trisegmentectomy for hilar cholangiocarcinoma / K. Shimada, T. Sano, Y. Sakamoto, T. Kosuge // *World J Surg.* – 2005. – Vol.29. - №6. – P.723-727. - doi: 10.1007/s00268-005-7704-5.
179. Shingu Y. 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. - doi: 10.1016/j.surg.2009.06.030.
180. Shinohara E.T. Increasing sensitivity to radiotherapy and chemotherapy by using novel biological agents that alter the tumor microenvironment / E.T. Shinohara, A. Maity // *Curr Mol Med.* – 2009. – Vol.9. - №9. – P.1034-1045.
181. Sica A. Role of tumour-associated macrophages in cancer-related inflammation / A. Sica // *Exp Oncol.* – 2010. – Vol.32. - №3. – P.153-158.
182. Siegel R.L. Cancer statistics, 2015 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J Clin.* – 2015. – Vol.65. - №1. – P.5-29. - doi: 10.3322/caac.21254.
183. Sirica A.E. Intrahepatic cholangiocarcinoma progression: prognostic factors and basic mechanisms / A.E. Sirica, C.I. Dumur, D.J. Campbell, et al. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2009. – Vol.7. - №11 Suppl. – P.S68-78. - doi: 10.1016/j.cgh.2009.08.023.
184. Skipworth J.R. Review article: surgical, neo-adjuvant and adjuvant management strategies in biliary tract cancer / J.R. Skipworth, S.W. Olde Damink, C. Imber, et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol.34. - №9. – P.1063-1078. - doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04851.x.
185. Soares K.C. 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. - doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.02.05.
186. Song S.C. Surgical outcomes of 230 resected hilar cholangiocarcinoma in a single centre / S.C. Song, D.W. Choi, A.W. Kow, et al. // ANZ J Surg. – 2013. – Vol.83. - №4. – P.268-274. - doi: 10.1111/j.1445-2197.2012.06195.x.
187. Stacker S.A. Lymphangiogenesis and cancer metastasis / S.A. Stacker, M.G. Achen, L. Jussila, et al. // Nat Rev Cancer. – 2002. – Vol.2. - №8 – P.573-583. - doi: 10.1038/nrc863
188. Stacker S.A. The role of tumor lymphangiogenesis in metastatic spread / S.A. Stacker, M.E. Baldwin, M.G. Achen // FASEB J. – 2002. – Vol.16. - №9. – P.922-934. - doi: 10.1096/fj.01-0945rev
189. Suarez-Munoz M.A. 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.132-138. - doi: 10.4251/wjgo.v5.i7.132.
190. Sugiura Y. Extensive resection of the bile ducts combined with liver resection for cancer of the main hepatic duct junction: a cooperative study of the Keio Bile Duct Cancer Study Group / Y. Sugiura, S. Nakamura, S. Iida, et al. // Surgery. – 1994. – Vol.115. - №4. – P.445-451.
191. Tamoto E. Portal vein resection using the no-touch technique with a hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma / E. Tamoto, S. Hirano, T. Tsuchikawa, et al. // HPB (Oxford). – 2014. – Vol.16. - №1. – P.56-61. - doi: 10.1111/hpb.12067.
192. Tan J.W. One-stage resection for Bismuth type IV hilar cholangiocarcinoma with high hilar resection and parenchyma-preserving strategies: a cohort study / J.W. Tan, B.S. Hu, Y.J. Chu, et al. // World J Surg. – 2013. – Vol.37. - №3. – P. 614-621. - doi: 10.1007/s00268-012-1878-4.

193. Taniguchi K. Impact of lymph node micrometastasis in hilar bile duct carcinoma patients / K. Taniguchi, T. Iida, T. Hori, et al. // *World J Gastroenterol.* – 2006. – Vol.12. - №16. – P.2549-2555.
194. Thelen A. Tumor- associated lymphangiogenesis correlates with lymph node metastases and prognosis in hilar cholangiocarcinoma / A. Thelen, A. Scholz, C. Benckert, et al. // *Ann Surg Oncol.* – 2008. – Vol.15. - №3. – P.791-799. - doi: 10.1245/s10434-007-9774-0.
195. Thelen A. Tumor-associated angiogenesis and lymphangiogenesis correlate with progression of intrahepatic cholangiocarcinoma / A. Thelen, A. Scholz, W. Weichert, et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2010. – Vol.105. - №5. – P.1123-1132. - doi: 10.1038/ajg.2009.674.
196. Thiery J.P. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease / J.P. Thiery, H. Acloque, R.Y. Huang, M.A. Nieto // *Cell.* – 2009. – Vol.139. - №5. – P.871-890. - doi: 10.1016/j.cell.2009.11.007.
197. Tlsty T.D. Stromal cells can contribute oncogenic signals / T.D. Tlsty // *Semin Cancer Biol.* – 2001. – Vol.11. - №2. – P.97-104. - doi: 10.1006/scbi.2000.0361
198. Tojima Y. Immunohistochemically demonstrated lymph node micrometastasis and prognosis in patients with other wise node-negative hilar cholangiocarcinoma / Y. Tojima, M. Nagino, T. Ebata, et al. // *Ann Surg.* – 2003. – Vol.237. - №2. – P.201-207. - doi: 10.1097/01.SLA.0000048446.18118.FC
199. Tyson G.L. Risk factors for cholangiocarcinoma / G.L. Tyson, H.B. El-Serag // *Hepatology.* – 2011. – Vol.54. - №1. – P.173-184. - doi: 10.1002/hep.24351.
200. Uesaka K. Left hepatectomy or left trisectionectomy with resection of the caudate lobe and extrahepatic bile duct for hilar cholangiocarcinoma (with video) / K. Uesaka // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2012. – Vol.19. - №3. – P.195-202. - doi: 10.1007/s00534-011-0474-6.

201. Valls C. Radiological diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma / C. Valls, S. Ruiz, L. Martinez, D. Leiva // *World J Gastrointest Oncol.* – 2013. – Vol.5. - №7. – P.115-126. - doi: 10.4251/wjgo.v5.i7.115.
202. Van de Putte G. E-cadherin and catenins in early squamous cervical carcinoma / G. Van de Putte, G.B. Kristensen, M. Baekelandt, et al. // *Gynecol Oncol.* – 2004. – Vol.94. - №2. – P.521-527. - doi:10.1016/j.ygyno.2004.05.046
203. van Gulik T.M. Multidisciplinary management of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): extended resection is associated with improved survival / T.M. van Gulik, J.J. Kloek, A.T. Ruys, et al. // *Eur J Surg Oncol.* – 2011. – Vol.37. - №1. – P.65-71. - doi: 10.1016/j.ejso.2010.11.008.
204. van Gulik T.M. Extent of liver resection for hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): how much is enough? / T.M. van Gulik, A.T. Ruys, O.R. Busch, et al. // *Dig Surg.* – 2011. – Vol.28. - №2. – P.141-147. - doi: 10.1159/000323825.
205. van Gulik T.M. Controversies in the use of portal vein embolization / T.M. van Gulik, J.W. van den Esschert, W. de Graaf, et al. // *Dig Surg.* – 2008. – Vol.25. - №6. – P.436-444. - doi: 10.1159/000184735.
206. Vogelstein B. Cancer genome landscapes / B. Vogelstein, N. Papadopoulos, V.E. Velculescu, et al. // *Science.* – 2013. – Vol.339. -№6127. – P.1546-1558. - doi: 10.1126/science.1235122.
207. Vogl T.J. Staging of Klatskin tumours (hilar cholangiocarcinomas): comparison of MR cholangiography, MR imaging, and endoscopic retrograde cholangiography / T.J. Vogl, W.O. Schwarz, M. Heller, et al. // *Eur Radiol.* – 2006. – Vol.16. - №10. – P.2317-2325.
208. Wang T.T. Beclin 1 deficiency correlated with lymph node metastasis, predicts a distinct outcome in intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma / T.T. Wang, Q.H. Cao, M.Y. Chen, et al. // *PLoS One.* -2013. – Vol.8. - №11. – P.e80317. - doi: 10.1371/journal.pone.0080317.

209. Washington M.K. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the distal extrahepatic bile ducts / M.K. Washington, J. Berlin, P.A. Branton, et al. // *Arch Pathol Lab Med.* – 2010. – Vol.134. - №4. – P. 8-13. - doi: 10.1043/1543-2165-134.4.e8.
210. Weber A. Endoscopic transpapillary brush cytology and forceps biopsy in patients with hilar cholangiocarcinoma / A. Weber, C. von Weyhern, F. Fend F., et al. // *World J Gastroenterol.* – 2008. – Vol.14. - №7. – P.1097-1101.
211. Welzel T.M. Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States / T.M. Welzel, K.A. McGlynn, A.W. Hsing, et al. // *J Natl Cancer Inst.* – 2006. – Vol.98. - №12. – P. 873-875. - DOI:10.1093/jnci/djj234
212. Witzigmann H. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection / H. Witzigmann, F. Berr, U. Ringel, et al. // *Ann Surg.* – 2006. – Vol.244. - №2. – P.230-239. - doi: 10.1097/01.sla.0000217639.10331.47
213. Wu X.S. Combined portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: a meta-analysis of comparative studies / X.S. Wu, P. Dong, J. Gu, et al. // *J Gastrointest Surg.* – 2013. – Vol.17. - №6. – P.107-115. - doi: 10.1007/s11605-013-2202-9.
214. Xiang S. Hilar cholangiocarcinoma: controversies on the extent of surgical resection aiming at cure / S. Xiang, W.Y. Lau, X.P. Chen // *Int J Colorectal Dis.* - 2015. - Vol.30. - №2. - P.159-171. doi: 10.1007/s00384-014-2063-z.
215. Yamaguchi K. Carcinoma of the extrahepatic bile duct: mode of spread and its prognostic implications / K. Yamaguchi, K. Chijiwa, S. Saiki, et al. // *Hepatogastroenterology.* – 1997. – Vol.44. - №17. – P.1256-1261.

216. Young A.L. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in a new era: comparison among leading Eastern and Western centers, Leeds / A.L. Young, K.R. Prasad, G.J. Toogood, J.P. Lodge // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2010. – Vol.17. - №4. – P.497-504. - doi: 10.1007/s00534-009-0203-6.
217. Zabron A. The challenge of cholangiocarcinoma: dissecting the molecular mechanisms of an insidious cancer / A. Zabron, R.J. Edwards, S.A. Khan // *Dis Model Mech.* - 2013. – Vol.6. - №2. - P. 281-292. doi: 10.1242/dmm.010561.
218. Zeller T. Long-term results after directional atherectomy of femoropopliteal lesions / T. Zeller, A. Rastan, S. Sixt, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol.48. – №8. – P.1573-1578. - doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.031
219. Zervos E.E. Stage does not predict survival after resection of hilar cholangiocarcinomas promoting an aggressive operative approach / E.E. Zervos, D. Osborne, S.B. Goldin, et al. // *Am J Surg.* – 2005. – Vol.190. - №5. – P.810-815.
220. Zervos E.E. In-continuity hepatic resection for advanced hilar cholangiocarcinoma / E.E. Zervos, H. Pearson, A.J. Durkin, et al. // *Am J Surg.* – 2004. – Vol.188. - №5. – P.584-588. - doi: 10.1016/j.amjsurg.2004.07.035.
221. Zhang T. Cullin 4A is associated with epithelial to mesenchymal transition and poor prognosis in perihilar cholangiocarcinoma. T. Zhang, D. Xue, C. Zhang, et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol.23. №13. P.2318–2329. - doi: 10.3748/wjg.v23.i13.2318
222. Zhang W. Perihilar cholangiocarcinoma: Current therapy / W. Zhang, L.N. Yan // *World J Gastrointest Pathophysiol.* - 2014. - Vol.5. - №3. – P. 344-354. - doi: 10.4291/wjgp.v5.i3.344.
223. Zhou W.H. Low expression of Beclin 1, associated with high Bcl-xL, predicts a malignant phenotype and poor prognosis of gastric cancer / W.H. Zhou, F. Tang, J. Xu, et al. // *Autophagy.* – 2012. – Vol.8. - №3. – P.389-400. - doi: 10.4161/auto.18641.

Приложения

Приложение 1

Классификация рака внепеченочных желчных протоков по Bismuth-Corlette

- I тип - опухолевое поражение захватывает зону между бифуркацией протоков и местом впадения пузырного протока в общий печеночный проток;
- II тип - опухолевое поражение захватывает зону бифуркации желчных протоков;
- IIIa тип - опухолевое поражение захватывает зону бифуркации с распространением процесса на правый печеночный проток;
- IIIb тип - опухолевое поражение захватывает зону бифуркации с распространением процесса на левый печеночный проток;
- IV тип - опухолевое поражение захватывает зону бифуркации с распространением процесса на правый и левый печеночные протоки