

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-1-8-19

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ОПУХОЛИ КЛАЦКИНА: ПЕРВЫЕ ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ — ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Д.А. Гранов, И.И. Тилеубергенов, А.Р. Шералиев, В.Н. Жуйков, А.А. Поликарпов, А.В. Моисеенко

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: продемонстрировать первые отдаленные результаты лечения нерезектабельной гиллюсной холангиокарциномы (ГХК) после применения комбинированной неоадьювантной терапии с последующей трансплантацией печени (ТП). **Материалы и методы.** С 2017-го по 2023 г. в ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» в протокол лечения нерезектабельной ГХК было включено 10 пациентов. Комбинированное неоадьювантное лечение включало эндобилиарную фотодинамическую терапию (ФДТ), регионарную химиотерапию (ХТ) и системную полихимиотерапию (ПХТ). Каждый метод применялся минимум трижды в течение 4–6 месяцев. Пациенты вносились в лист ожидания ТП при снижении опухолевого маркера СА19-9, отсутствии радиологических признаков прогрессии заболевания и без признаков острого холангита. Реципиентам перед ТП проводилась диагностическая лапароскопия для исключения канцероматоза и оценка регионарных лимфоузлов со срочным морфологическим исследованием. При отсутствии внепеченочного распространения опухоли выполнялась ТП от посмертного донора по классической методике с паракавальной и гепатодуоденальной лимфодиссекцией, билиодигестивным анастомозом на отключенной по Ру петле тонкой кишки. Операция выполнена шести пациентам. Возраст пациентов колебался от 40 до 55 лет (средний – 46,3). Среднее время от начала лечения до ТП составило 9,1 мес. (от 6 до 14). Средний уровень СА19-9 на момент выполнения ТП составил 66,5 МЕ/мл (от 8 до 212). **Результаты.** После комбинированного неоадьювантного лечения удалось добиться нормализации маркера СА19-9 у четырех пациентов и снижения в 3–4 раза у двух пациентов. Радиологическая оценка расценена как стабилизация заболевания у пяти пациентов, у одного – частичный ответ. У четырех пациентов из 10 отмечено прогрессирование заболевания. На текущее время один из 6 пациентов жив (срок наблюдения 34 мес.). Медиана (Ме) общей выживаемости – 28 мес.; Ме общей выживаемости после ТП – 22,2 мес.; Ме выживаемости до прогрессирования – 27 мес. В ходе отдаленного наблюдения за пациентами после ТП у трех пациентов из шести отмечено прогрессирование заболевания: имплантационный метастаз (n = 2) на сроках наблюдения 25 и 27 мес. (выполнена метастазэктомия), канцероматоз (n = 1) на сроках наблюдения 20 мес. **Заключение.** Трансплантация печени при нерезектабельной опухоли Клацкина эффективна при использовании комбинированного неоадьювантного лечения и отсутствия острого холангита. Однако применение эндобилиарных манипуляций (смена дренажей, ФДТ) является фактором риска развития имплантационных метастазов.

Ключевые слова: опухоль Клацкина, гиллюсная холангиокарцинома, трансплантация печени, фотодинамическая терапия, регионарная химиотерапия.

Для корреспонденции: Шералиев Аслан Рахимджонович. Адрес: 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 70. Тел. (950) 026-80-74. E-mail: sherali.aslan@gmail.com

Corresponding author: Aslan Sheraliev. Address: 70, Lenigradskaya str., St. Petersburg, 197758, Russian Federation. Phone: (950) 026-80-74. E-mail: sherali.aslan@gmail.com

LIVER TRANSPLANTATION FOR UNRESECTABLE KLATSKIN TUMOR: FIRST LONG-TERM OUTCOMES — A SINGLE CENTER EXPERIENCE

D.A. Granov, I.I. Tileubergenov, A.R. Sheraliyev, V.N. Zhuikov, A.A. Polikarpov, A.V. Moiseenko

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation

Objective: to demonstrate the first long-term outcomes of treatment of unresectable hilar cholangiocarcinoma (HCCA) after combined neoadjuvant therapy followed by liver transplantation (LT). **Materials and methods.** From 2017 to 2023, at the Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, 10 patients were included in the treatment protocol for unresectable HCCA. Combined neoadjuvant therapy included endobiliary photodynamic therapy (EPDT), regional chemotherapy (RCT) and systemic polychemotherapy (SPCT). Each modality was applied at least three times over a period of four to six months. Patients were placed on the LT waitlist when tumor marker CA19-9 reduced, there was no radiological evidence of disease progression, and there was no evidence of acute cholangitis. Before LT, the recipients underwent diagnostic laparoscopy to exclude carcinomatosis and also evaluation of regional lymph nodes with urgent morphologic examination. In the absence of extrahepatic tumor spread, LT from a deceased donor was performed according to the classical technique with paracaval and hepatoduodenal lymph node dissection, biliodigestive anastomosis using the Roux-en-Y procedure. The operation was performed in six patients. Patient age ranged from 40 to 55 years (mean, 46.3). The mean time from start of treatment to LT was 9.1 months (range 6 to 14). The mean CA19-9 level at the time of LT was 66.5 IU/mL (8 to 212). **Results.** After combined neoadjuvant treatment, the CA19-9 marker normalized in four patients and there was a 3–4-fold decrease in two patients. Radiological evaluation indicated stable disease in five patients, and a partial response in one. Disease progression was noted in four out of 10 patients. Currently, one of the 6 patients is alive with a follow-up of 34 months. Median (Me) overall survival is 28 months; Me overall survival after LT is 22.2 months; Me survival before progression is 27 months. During long-term follow-up of patients after LT, three patients out of six had disease progression: implantation metastasis (n = 2) at 25 and 27 months follow-up (metastasectomy was performed), carcinomatosis (n = 1) at 20 months follow-up. **Conclusion.** LT for unresectable Klatskin tumor is effective when combined neoadjuvant treatment is used and there is no acute cholangitis. However, the use of endobiliary manipulations (drainage change, EPDT) are risk factors for the development of implantation metastasis.

Keywords: Klatskin tumor, hilar cholangiocarcinoma, liver transplantation, photodynamic therapy, regional chemotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

Гиллюсная (перихилиарная) холангиокарцинома (ГХК), или же опухоль Клацкина, – злокачественное новообразование, возникающее из эпителия желчных протоков, локализуется выше впадения пузырного протока и до уровня отхождения сегментарных желчных протоков. Заболевание манифестирует проявлением механической желтухи, как правило, на поздних стадиях, что приводит к несвоевременной диагностике и низкой выживаемости. Наилучшие результаты демонстрирует радикальное хирургическое вмешательство при резекции желчных протоков с достижением «отрицательного» хирургического края (R0), резекции печени с лимфодиссекцией. Однако, по данным ряда исследований, резектабельность при гиллюсной холангиокарциноме составляет около 30–50%, 5-летняя выживаемость при условии выполнения R0 резекции и отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах составляет не более 43–67%, а у пациентов с метастазами в лимфатические узлы – 15–22% [1–5]. Частота рецидивов в течение 5 лет достигает 70% [6].

Кроме того, в 50% случаев после радикального хирургического вмешательства возникает местный рецидив, а в 30–40% случаев – отдаленное метастазирование опухоли [7]. Использование неoadъювантной терапии (химиотерапия, химиолучевая терапия) до выполнения резекции может увеличить достижения негативного хирургического края, однако убедительных доказательств преимуществ с учетом послеоперационных рисков не получено [8–10].

Таким образом, следует признать, что в настоящий момент резекция считается предпочтительным вариантом лечения при технической возможности ее выполнения, однако она осуществима лишь для узкой группы пациентов, а онкологические результаты все еще остаются неудовлетворительными. Большинство пациентов на момент обращения уже имеет нерезектабельные формы Bismuth–Corlette тип IV, IIIa, IIIb с контралатеральным поражением сосудистых структур (ветвь печеночной артерии или воротной вены) и/или наличием абдоминальной лимфаденопатии. Такое распространение опухоли не позволяет выполнить радикальное оперативное вмешательство

(резекция печени в различных объемах). Для данной категории пациентов терапия сводится к применению паллиативных методов лечения и их комбинаций: системной полихимиотерапии (ПХТ), регионарной ХТ, фотодинамической терапии (ФДТ), брахитерапии/дистанционной или стереотаксической лучевой терапии. В курации таких пациентов неотъемлемой частью лечения является адекватное дренирование билиарного дерева и контроль холангита с регулярным бактериологическим исследованием желчи ввиду высокого риска развития септических состояний. В отдельных случаях при должном подходе на фоне паллиативного лечения удается достигнуть стабилизации заболевания путем снижения биологической активности опухоли (снижение онкомаркера СА19-9).

В данной ситуации трансплантация печени (ТП) может быть рассмотрена как радикальный вариант лечения пациентов с неоперабельными формами ГХК за счет полного удаления опухолевой ткани и органа целиком с потенциальными макроскопически не визуализируемыми микрометастазами и субстратом для возникновения рецидива. Однако анализ имеющихся исследований показывает, что наилучшие результаты применения ТП при опухоли Клацкина могут быть

достигнуты лишь при строгом отборе пациентов в сочетании с применением неоадьювантного лечения [11]. К примеру, более поздние публикации протокола лечения клиники Мейо демонстрируют 5-летнюю выживаемость – 72% [12]. Таким образом, комбинация неоадьювантной терапии с последующей ТП при нерезектабельных формах опухоли Клацкина является весьма перспективной лечебной опцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2017-го по 2023 г. в ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» в разработанный протокол (рис. 1) лечения нерезектабельной ГХК с последующим выполнением трансплантации печени (ТП) было включено 10 пациентов (табл.).

Критерием нерезектабельности являлось поражение сегментарных желчных протоков – Bismuth–Corlette тип IV либо IIIa, IIIb с контралатеральным поражением сосудистых структур (ветвь печеночной артерии или воротной вены). Клиническая стадия заболевания была установлена на основании данных компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), прямой холангиографии.

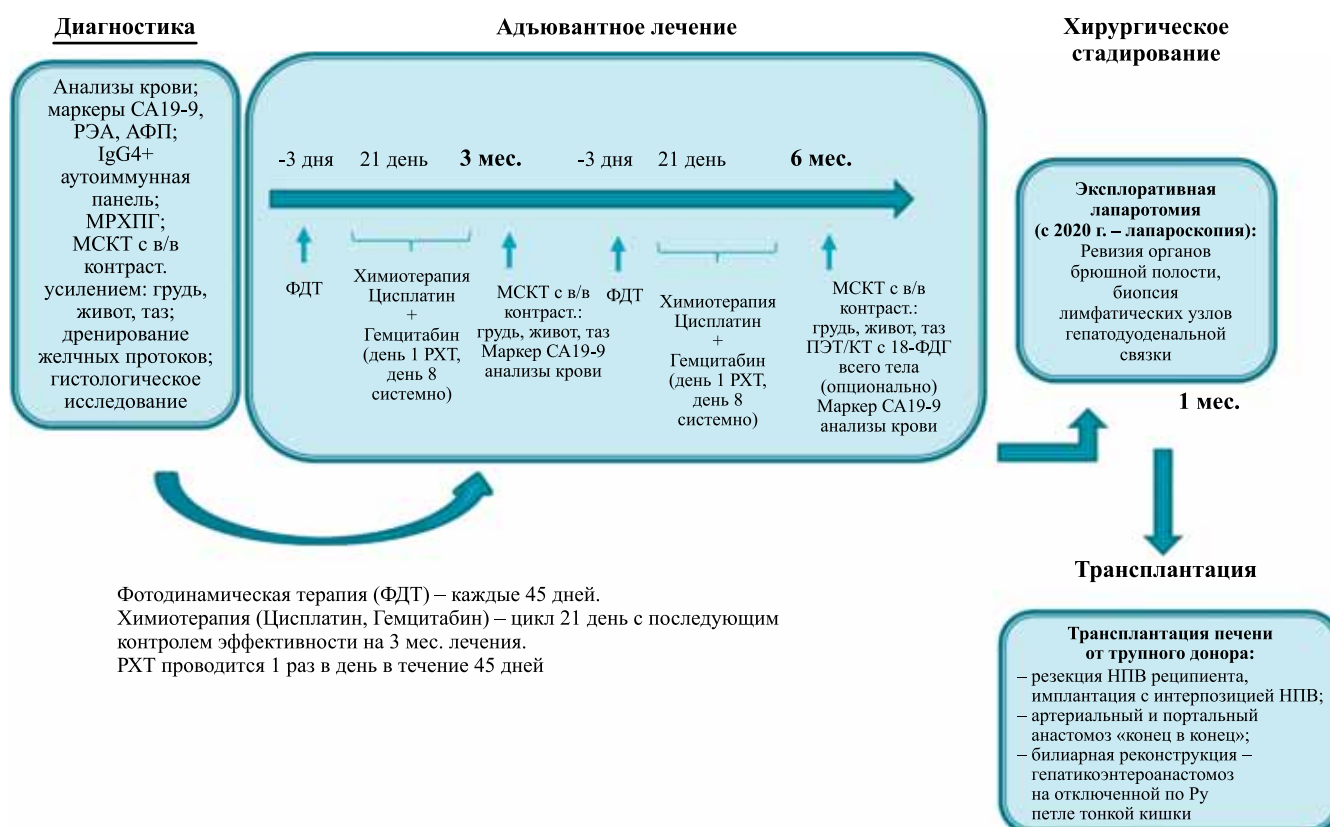


Рис. 1. Краткое описание разработанного в РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова мультидисциплинарного протокола лечения нерезектабельной опухоли Клацкина с последующей трансплантацией печени

Fig. 1. Brief description of the multidisciplinary protocol for treatment of unresectable Klatskin tumor with subsequent liver transplantation, developed at the Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies

Рассматривались пациенты с размером опухоли не более 5 см и локализацией выше пузырного протока. Радиологическими методами исследования были исключены отдаленные метастазы. Во всех случаях обязательными являлись гистологическое подтверждение путем внутрипротоковой щипковой биопсии, оценка уровня СА19-9 (в период отсутствия активного холангита) до начала лечения, регулярное бактериологическое исследование желчи и проведение соответствующей антибактериальной терапии. В качестве неоадьювантного лечения применялась комбинация эндобилиарной ФДТ, регионарной ХТ и системной ПХТ.

Каждый из методов применялся как минимум трижды в течение 3–8 месяцев с радиологической оценкой и определением уровня СА19-9 с целью контроля роста и биологической активности опухоли. Пациенты были внесены в лист ожидания на ТП только при снижении онкомаркера, отсутствии радиологических признаков прогрессии заболевания и без острого холангита. С целью контроля метаболической активности опухоли и исключения внепеченочного распространения выполнялась позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) всего тела с 18-ФДГ. Перед выполнением ТП потенциальному реципиенту выполнялась лапароскопическая ревизия брюшной полости на предмет канцероматоза и оценка лимфоузлов печеночно-двенадцатиперстной связки с иссечением подозрительной ткани для морфологического исследования. При гистологическом подтверждении внепеченочного распространения ТП

не выполнялась. В ином случае производилась ТП по классической методике с паракавальной и гепатодуоденальной лимфодиссекцией, билиодигестивным анастомозом на отключенной по Ру петле тонкой кишки. Производилось удаление всех подозрительных (увеличенных/плотных) лимфоузлов в области гепатодуоденальной связки, чревного ствола, аорты и нижней полой вены, что, согласно классификации Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC), соответствует анатомическим группам 5, 7, 8a, 8p, 9, 12a, 12b, 12p.

В протокол комбинированного неоадьювантного лечения изначально включены 10 пациентов. ТП выполнена 6 пациентам – 2 женщинам и 4 мужчинам. Возраст пациентов колебался от 40 до 55 лет (средний – 46,3). Среднее время от начала лечения до трансплантации составило 9,1 мес. (от 6 до 14). Средний уровень СА19-9 на момент выполнения ОТП составил 66,5 МЕ/мл (от 8 до 212). В раннем послеоперационном периоде применялся стандартный трехкомпонентный протокол иммуносупрессии (такролимус, микофеноловая кислота, преднизолон) с последующей конверсией с такролимуса на ингибитор m-TOR (эверолимус) через месяц.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Несмотря на проведение неоадьювантной терапии, у трех пациентов отмечено повышение уровня маркера СА19-9 более чем в два раза в среднем за четыре месяца. У двух из них отмечена прогрессия заболевания по данным КТ по критерию RECIST.

Таблица

Результаты лечения с динамикой онкомаркера, ответом по RECIST и показателями выживаемости для всех пациентов, включенных в разработанный протокол

Treatment outcomes with tumor marker dynamics, RECIST and survival rates for all patients included in the developed protocol

Пациент	Возраст (лет)	Количество ФДТ	Количество РХТ	Количество ПХТ	СА19-9 до лечения	СА19-9 после лечения/на момент ТП	Ответ по RECIST	Время до прогрессирования/ТП	Выживаемость после ТП	Выживаемость от начала лечения
1	49	7	11	8	986	8	CR	ТП через 14 мес.	36 мес.	50 мес.
2	40	4	4	5	754	24	SD	ТП через 8 мес.	35 мес.	43 мес.
3	37	4	4	4	337	754	SD	Канцероматоз при диагностической лапароскопии	–	11 мес.
4	56	2	2	3	3416	7256	PD	Прогрессия через 4 мес.	–	7 мес.
5	55	4	3	5	864	212	SD	ТП через 6 мес.	28 мес.	34 мес.
6	46	5	6	6	789	1456	PD	Прогрессия через 5 мес.	–	8 мес.
7	42	3	3	4	62	3,3	SD	ТП через 8 мес.	1 мес.	9 мес.
8	37	3	3	4	515	150	SD	ТП через 7 мес.	22 мес.	28 мес.
9	55	2	2	1	420	2	SD	ТП через 12 мес.	4 мес.	16 мес.
10	34	1	1	1	474	19	SD	Канцероматоз при диагностической лапароскопии	–	7 мес.

У остальных двух пациентов выявлен канцероматоз при диагностической лапароскопии перед запланированной ТП, что послужило причиной для исключения из листа ожидания ТП. На фоне применения комбинации методов (ФДТ, РХТ, системная ПХТ) в качестве неоадьювантного лечения удалось добиться нормализации маркера СА19-9 у четырех пациентов и снижения уровня онкомаркера в 3–4 раза у двух пациентов. При выполнении диагностической лапароскопии и биопсии лимфатических узлов гепатодуоденальной связки у всех пациентов со снижением уровня опухолевого маркера СА19-9 метастазов не выявлено, что позволило выполнить им ТП (табл.).

В ходе наблюдения за пациентами анализированы такие показатели, как общая выживаемость (OS) – от момента начала неоадьювантного лечения до времени наступления смерти в посттрансплантационном периоде; общая выживаемость после трансплантации (OS после ТП); выживаемость до прогрессирования заболевания после трансплантации печени (PFS после ТП).

При анализе общей выживаемости от момента неоадьювантного лечения, а также после перенесенной ТП на текущее время из 6 пациентов жив один сроком наблюдения 34 мес. Медиана общей выживаемости составила 28 мес. (рис. 2).

Медиана общей выживаемости после ТП составила 22,2 мес. (рис. 3).

После ТП у трех пациентов из шести отмечено прогрессирование заболевания (рис. 4): у двух пациентов в виде имплантационного метастаза на сроках наблюдения 25 и 27 мес., у одного пациента – канце-

роматоз на сроках 20 мес. наблюдения. Медиана выживаемости до прогрессирования составила 27 мес.

Два пациента с признаками имплантационного метастаза (правое подреберье, передняя брюшная стенка) были в дальнейшем оперированы (метастаз-эктомия). Подробное описание клинических случаев представлено ниже.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент Д., 55 лет. В ноябре 2020 г. заболевание манифестировало механической желтухой – выполнена процедура наружно-внутреннего дренирования желчных протоков. Желтуха купирована. По результатам обследований диагностирована нерезектабельная гиллюзная холангиокарцинома. Опухолевый маркер СА19-9 до начала лечения 864 МЕ/мл. Выполнена холангиография, внутривнутрипротоковая щипковая биопсия. По данным холангиографии, опухоль вовлекает правый и левый печеночные протоки, что соответствовало Bismuth–Corlette, тип IV. Выполнена гистологическая верификация опухоли: умеренно-дифференцированная аденокарцинома желчного протока. Учитывая отсутствие признаков отдаленного метастазирования и поражения лимфатических узлов, пациент расценен как кандидат на потенциальную трансплантацию печени, включен в лист ожидания. Проведено неоадьювантное лечение согласно разработанному нами протоколу лечения. Пациент суммарно получил 4 процедуры ФДТ, 3 цикла регионарной химиотерапии и 5 циклов системной ПХТ. После предварительного интраоперационного стадирования, через 6 месяцев от момента включе-

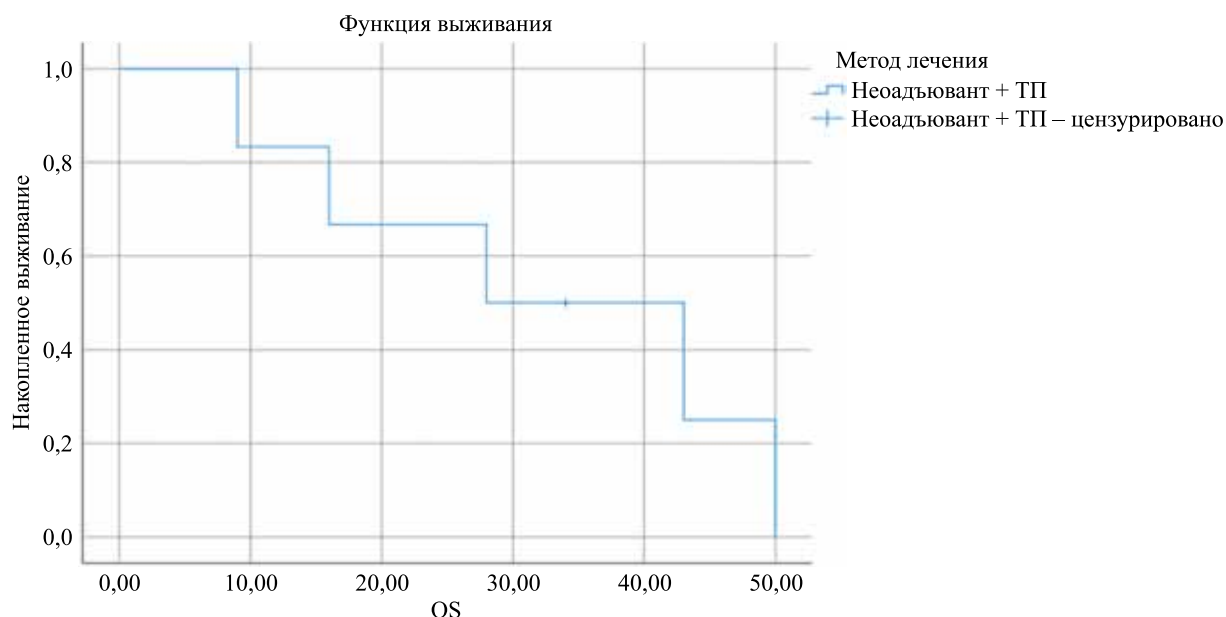


Рис. 2. График общей выживаемости пациентов от момента начала неоадьювантного лечения до времени наступления смерти в посттрансплантационном периоде

Fig. 2. Overall survival from start of neoadjuvant treatment to time of death in the post-transplant period

ния в лист ожидания, в мае 2021 г. пациенту выполнена ТП от посмертного донора. На момент операции установлено снижение опухолевого маркера СА19-9 в 4 раза (212 МЕ/мл). Через месяц после ОТП отмечена клиничко-лабораторная картина отторжения трансплантата. Выполнена трепан-биопсия печени под УЗ-контролем. Гистологическое заключение: холестаза, отторжение печеночного трансплантата. По данным биохимических анализов крови от 29.06.2021 отмечено повышение уровня общего

билирубина сыворотки крови (181,5 мкмоль/л), повышение в динамике АЛТ – 1630 ед/л, АСТ – 736 ед/л, ЛДГ – 426 ед/л, ЩФ – 225 ед/л. Произведена коррекция иммуносупрессивной терапии (конверсия с эверолимуса на такролимус), пульс-терапия метилпреднизолоном без значимой коррекции биохимических показателей трансплантата. Проведено 5 сеансов высокообъемного плазмообмена с положительной динамикой – купированием признаков отторжения трансплантата. Учитывая основное заболевание

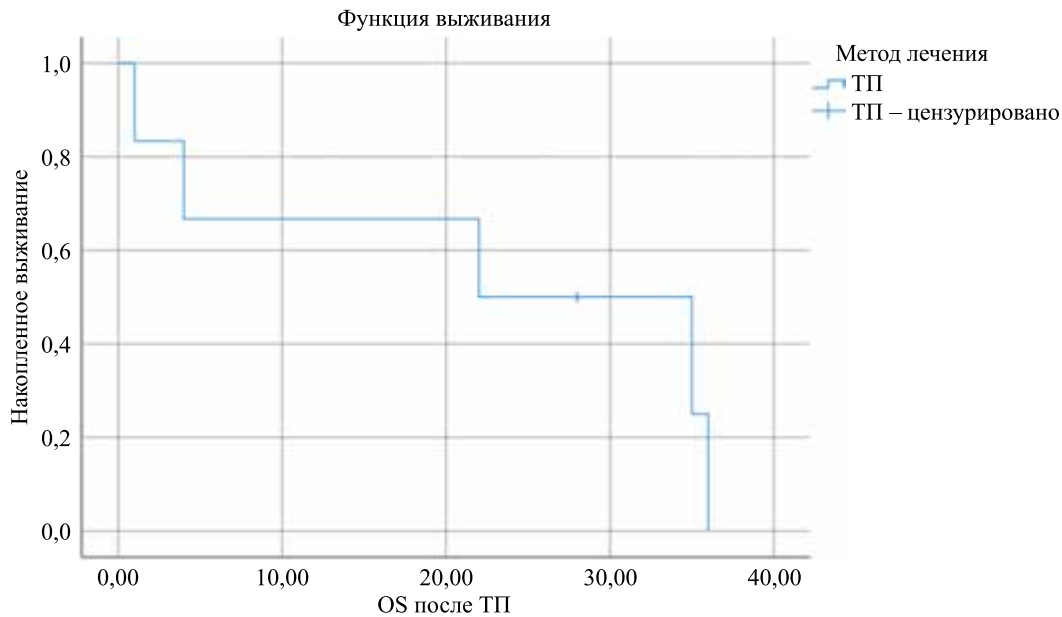


Рис. 3. График общей выживаемости пациентов после трансплантации

Fig. 3. Overall survival (OS) after transplantation

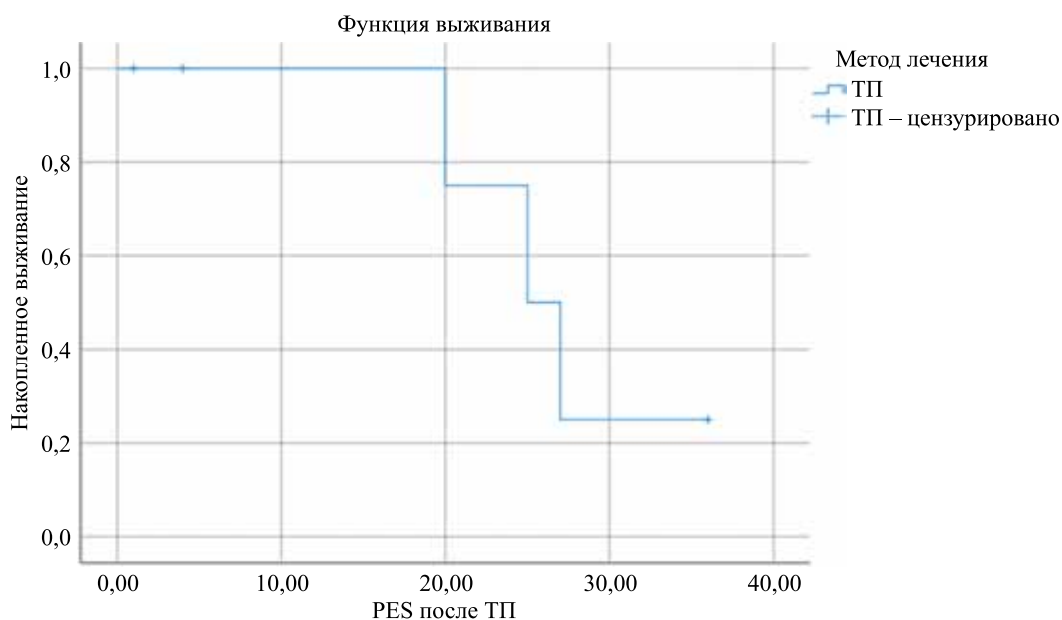


Рис 4. График выживаемости до наступления прогрессирования заболевания

Fig. 4. Progression-free survival (PFS)

пациента, иммуносупрессия дополнена препаратом ингибитором *m*-TOR (эверолимус). Через 25 месяцев наблюдения после ОТП при очередном визите в клинику отмечена элевация опухолевого маркера СА19-9 (с 38 до 199 МЕ/мл). Выполнено ПЭТ-КТ всего тела с 18-ФДГ 07.07.2023 г. Заключение: метаболическое активное уплотнение в 7-м межреберье справа, очаг гиперфиксации радиофармпрепарата в печени на уровне данного новообразования SUV 4,7, размеры 22 × 19 × 21 мм (рис. 5). Находка расценена как имплантационный метастаз гиллюсной холангиокарциномы в области ранее выполненного до ТП чрескожного холангиодренирования.

Пациенту выполнено (30.08.2023 г.) оперативное вмешательство в объеме: иссечение метастатического поражения межреберных мышц передней стенки грудной клетки справа, диафрагмы, краевая атипичная резекция печени, дренирование правой плевральной полости по Бюллау (рис. 6). Послеоперационный период протекал без осложнений. Гистологическое исследование послеоперационного материала: метастаз низкодифференцированной аденокарциномы в подкожную жировую клетчатку и поперечно-полосатую мышечную ткань. Фрагменты ткани печени с выраженными артериальными изменениями без убедительных признаков опухолевого роста. Учитывая радикальность выполненного оперативного вмешательства, отсутствие

распространения опухоли в печень, принято решение не проводить системную химиотерапию и лучевую терапию. Пациент продолжает наблюдаться. Показатели опухолевых маркеров от 13.11.2023 г. в пределах нормальных значений (СА19-9 23,7 МЕ/мл, РЭА 7,3 нг/мл).

Клиническое наблюдение № 2

Пациент Я., 40 лет. В феврале 2017 г. заболевание манифестировало с проявлением механической желтухи, лихорадки, острого холангита. Выполнено чрескожное наружно-внутреннее дренирование желчных протоков. После дополнительного обследования по результатам компьютерной томогра-

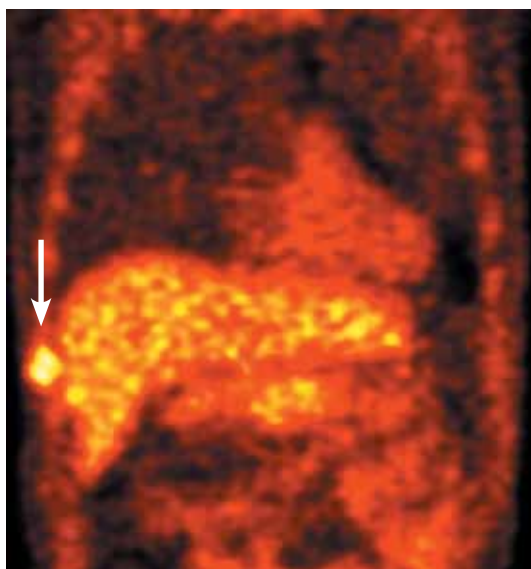
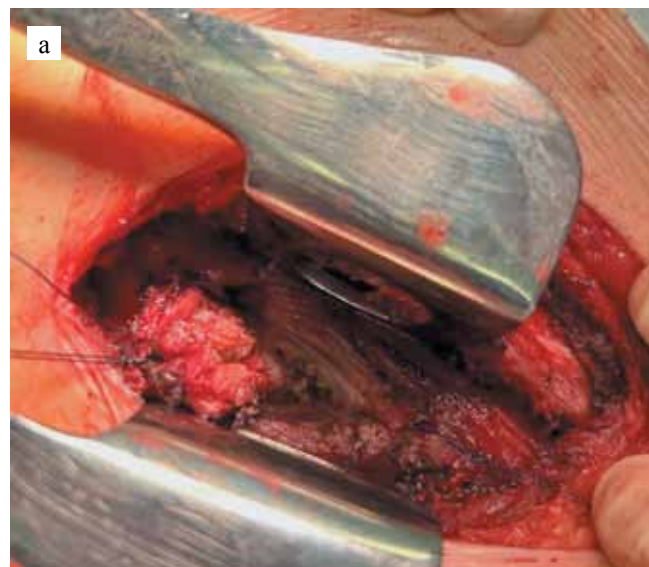


Рис. 5. Снимок ПЭТ-КТ всего тела с 18-ФДГ через 25 месяцев после ТП (исследование от 07.07.2023 г.). На компьютерной томограмме метастатический очаг с активным накоплением радиофармпрепарата (отмечен белой стрелкой)

Fig. 5. Whole body 18F-FDG PET/CT imaging at 25 months of LT (study dated July 7, 2023). The CT scan shows a metastatic focus with active accumulation of radiopharmaceuticals (marked with a white arrow)



б



Рис. 6. Интраоперационная фотография: а – опухолевый узел взят на держалку; б – фотография макропрепарата удаленного метастаза

Fig. 6. Intraoperative photograph: a – the tumor node is taken on a holder; б – macroscopic specimen of the removed metastasis

фии, магнитно-резонансной томографии выявлено опухолевое образование в воротах печени 30×40 мм.

В марте 2018 г. после купирования инфекционно-воспалительного процесса и механической желтухи предпринято оперативное лечение, выполнена эксплоративная лапаротомия, в ходе которой опухолевый процесс расценен как нерезектабельный – инвазия собственной печеночной артерии, Bismuth–Corlette, тип IV. Выполнена биопсия. Гистологическое заключение: высокодифференцированная аденокарцинома панкреато-билиарного типа. Учитывая нерезектабельность опухоли, отсутствие отдаленных метастазов и поражения регионарных лимфатических узлов, пациент включен в лист ожидания трансплантации печени. Уровень опухолевого маркера СА19-9 на момент начала лечения составил 754 МЕ/мл. Пациент получил неоадьювантное лечение согласно разработанному нами протоколу. Больному суммарно проведено 4 процедуры ФДТ, 4 цикла регионарной химиотерапии и 5 циклов системной полихимиотерапии. Через 8 месяцев от момента включения в лист ожидания, в феврале 2020 г., пациенту выполнена ТП от посмертного донора. На момент выполнения операции достигнута нормализация опухолевого маркера СА19-9 (24 МЕ/мл). В послеоперационном периоде осложнений не отмечено, пациент регулярно наблюдался в клинике. Через 27 месяцев после ТП в ходе очередного визита по данным компьютерной томографии выявлено новообразование на передней брюшной стенке справа в проекции послеоперационного рубца размерами $51 \times 56 \times 75$ мм, с инвазией мышц передней брюшной стенки на всю толщину, 10-го ребра, капсулы S6 печени на протяжении 10 мм, с вовлечением восходящего отдела ободочной кишки (рис. 7).

Выполнена операция 27.05.2022 г. в объеме: удаление опухоли передней брюшной стенки, резекция 10-го, 11-го ребер справа, краевая атипичная резекция печени, правосторонняя гемиколэктомия, реконструкция передней брюшной стенки с пластикой биологическим имплантатом Permacol (рис. 8). Удаленный опухолевый конгломерат представлен на рис. 9.

Гистологическое исследование удаленной опухоли: умеренно дифференцированная аденокарцинома без признаков dMMR/MSI-H. Позитивная реакция в опухоли на PMS2, MLH1, MSH2, MSH6. В послеоперационном периоде после заживления раны пациент получил 3 цикла системной полихимиотерапии по схеме GemCis. Через 4 месяца после метастазэктомии пациент умер от острого нарушения мозгового кровообращения, без признаков прогрессирования по данным аутопсии. Общая выживаемость после ОТП составила 35 мес., а с момента неоадьювантного лечения – 43 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Трансплантация печени как лечебная опция для пациентов с ГХК предпринималась в более ранний период времени (1980–1990 гг.), и несмотря на разумное потенциальное преимущество в виде радикального удаления пораженного органа с достижением «отрицательного» края резекции, ее результаты оставляли желать лучшего. На заре попыток решения данной проблемы клиники, выполнявшие ТП при ГХК, сообщали о 3-летней выживаемости около 30% [11]. Полученные результаты позволили сделать вывод, что одна только ТП не улучшает долгосрочные результаты лечения. Более того, необходимость

а



б

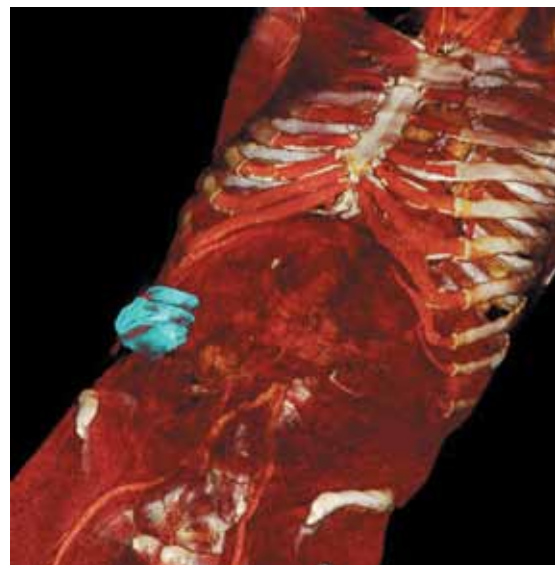


Рис. 7. Предоперационная 3D-реконструкция снимков компьютерной томографии опухоли с оценкой инвазии глубоких тканей и структур (бирюзовый цвет)

Fig. 7. Preoperative 3D-reconstruction of CT tumor images with assessment of invasion of deep tissues and structures (turquoise)

иммуносупрессии, как известно, увеличивает риск опухолевого прогрессирования и может приводить к быстрой гибели пациента. Однако тщательный анализ накопленных материалов выявил, что когорта пациентов с «отрицательными» краями резекции и отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах имела гораздо лучшие показатели выживаемости. Кроме того, небольшая группа пациентов в клинике Мейо, получавших только химиолучевую

терапию без последующего хирургического лечения, имела 22% 5-летнюю выживаемость [13]. Неудовлетворительные результаты стандартных методов лечения ГХК и успехи отдельных исследований явились причиной активного применения комбинированных методов лечения. Учитывая данные об эффективности химиолучевой терапии для ГХК и преимущественном прогрессировании заболевания в виде локального рецидива, а не отдаленного метастазирования, группа трансплантологов штата Небраска впервые разработала стратегию неоадьювантной брахитерапии в высоких дозах в комбинации с химиотерапией

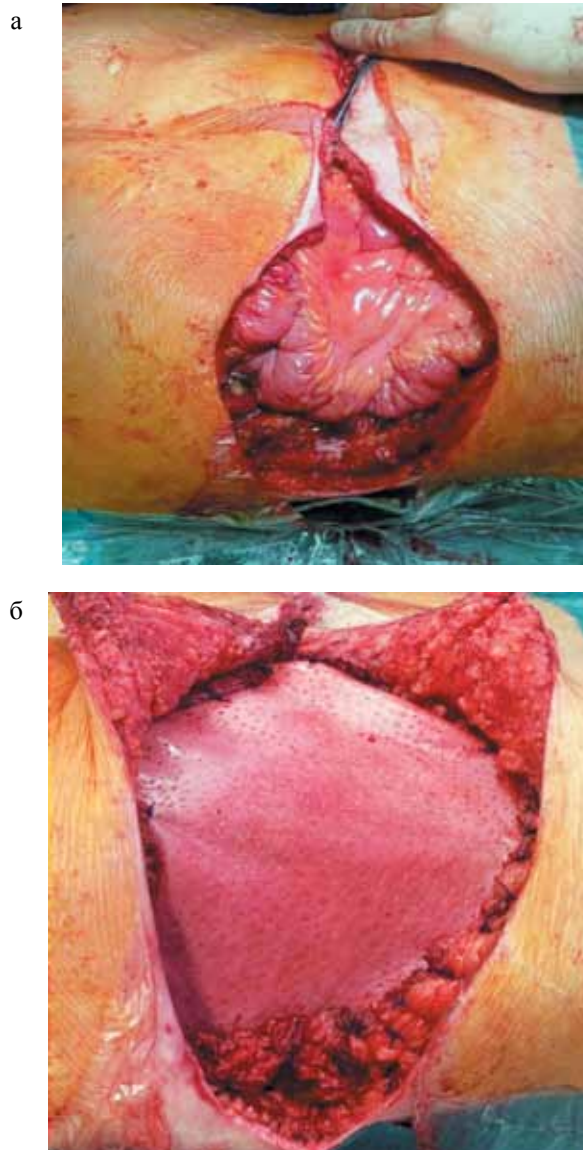


Рис. 8. Фотография после удаления опухоли: а – имеется дефект передней брюшной стенки; б – фотография после восстановления дефекта передней брюшной стенки биологическим имплантатом Permacol. Синтетический материал пришит одиночными узловыми швами к краям мышц и апоневроза передней брюшной стенки

Fig. 8. Photograph after tumor removal: a – there is a defect in the anterior abdominal wall; б – photograph after repair of the anterior abdominal wall defect with biological implant Permacol. The synthetic material is sewn using single interrupted sutures to the edges of the muscles and anterior abdominal aponeurosis

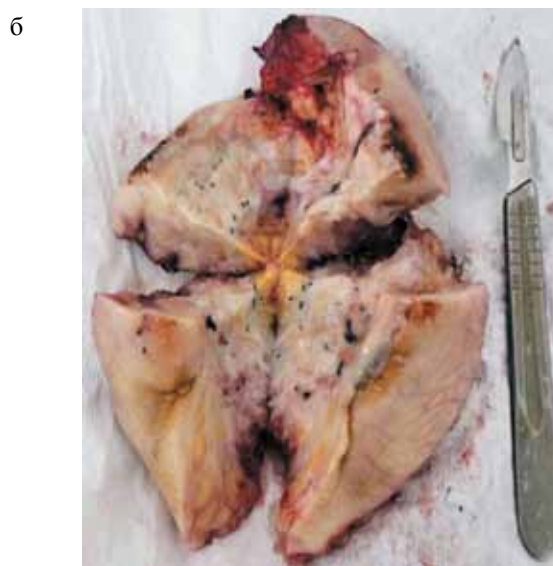


Рис. 9. Фотография удаленной опухоли: а – общий вид удаленной опухоли с резецированными структурами: передняя брюшная стенка, ребро, сегмент толстой кишки; б – вид опухоли передней брюшной стенки после разреза

Fig. 9. Photograph of removed tumor: a – general view of the removed tumor with resected structures: anterior abdominal wall, rib, colon segment; б – view of the anterior abdominal tumor after incision

5-фторурацилом (5-ФУ) и последующей ТП [12, 14]. Применение брахитерапии в высоких дозах увеличивало частоту билиарных, инфекционных и сосудистых осложнений. Но все же ранние результаты были многообещающими в отношении уменьшения местных рецидивов. В дальнейшем клиника Мейо приняла эту концепцию, разработав аналогичный протокол неoadъювантной терапии с последующей трансплантацией печени в 1993 году. Протокол объединил преимущества лучевой терапии, химиотерапии, ТП при тщательном отборе пациентов с локализованной, неоперабельной ГХК. Предварительные результаты для 11 пациентов, о которых сообщалось в 2000 году, были обнадеживающими, а обновление в 2004 году сообщило о 82% 5-летней выживаемости у 28 пациентов [7]. Однако по мере увеличения выборки пациентов выживаемость составила 72% [12].

К сожалению, отечественный опыт ТП при ГХК носит крайне ограниченный характер, судя по отсутствию значимого объема публикаций. Лечение технически нерезектабельной ГХК относится к разряду паллиативного, а его результаты и прогноз мало отличаются от таковых при диссеминированном процессе и, как правило, обусловлены быстро прогрессирующей билиарной обструкцией и холангитом. Первостепенной задачей в курации таких пациентов является билиарная декомпрессия с целью купирования признаков механической желтухи и гнойного холангита [15]. Методом выбора билиарной декомпрессии для данной категории пациентов является чрескожно-чреспеченочная холангиостомия ввиду неосуществимости ретроградного дренирования более чем в половине случаев при стриктурах проксимальных внепеченочных желчных протоков [16].

Стандартом противоопухолевого лечения нерезектабельной ГХК, как и для любой формы неоперабельного местнораспространенного или метастатического холангиоцеллюлярного рака, согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям, является системная полихимиотерапия по схеме GemCis (гемцитабин/цисплатин) или GemCap (гемцитабин/капецитабин), а также проведение стереотаксической прецизионной конформной химиолучевой терапии с фторпиримидинами [17, 18] либо иные варианты химиотерапии и лучевой терапии в зависимости от соматического статуса пациента, индивидуальной непереносимости и развивающихся осложнений.

При этом, согласно объединенной статистике эффективности данных методов лечения всех неоперабельных злокачественных новообразований билиарных структур, медиана общей выживаемости составляет 8–10 месяцев [19]. Одни из лучших результатов, достигнутых применением химиолучевой терапии, демонстрируют 4-летнюю выживаемость 30% [20].

Относительно новым прогрессивным способом лечения нерезектабельной ГХК является эндобилиарная фотодинамическая терапия (ФДТ). Эффективность ФДТ в сочетании с билиарной декомпрессией подтверждается многочисленными исследованиями, в некоторых из них разница в продолжительности жизни была пятикратной [15, 21–25].

Обладая достаточно широким опытом в гепатобилиарной хирургии и в онкологии в целом, а также непосредственно в терапии ГХК в частности, мы старались использовать весь имеющийся арсенал возможностей применительно к данной патологии. Как и у большинства коллег, для билиарной декомпрессии нами активно выполняется чрескожно-чреспеченочное холангиодренирование с обязательной оценкой бактериологической флоры желчи и проведением антибактериальной терапии согласно чувствительности. Наличие чрескожно-чреспеченочных дренажей в билиарном дереве у пациентов с ГХК подразумевает относительную простоту доставки излучателя ФДТ к зоне поражения и возможность многократного повторения процедуры, что подтверждает наш собственный опыт [15, 16].

Идеологическим сходством всемирно известного протокола клиники Мейо и разработанного нами протокола лечения является остановка опухолевого роста, снижение биологической активности опухоли до момента радикального лечения. В наше неoadъювантное лечение включена ФДТ, и отсутствует лучевая терапия (ЛТ). Безусловно, эффективность ЛТ при нерезектабельной опухоли Клацкина не подлежит сомнению, однако, как признают сами авторы, выполнение дистанционной лучевой и внутрипротоковой брахитерапии нередко сопровождается тяжелыми холангитами, билиарными абсцессами, сепсисом и сосудистыми осложнениями [7, 12], что, на наш взгляд, объясняется выраженным разрастанием соединительной ткани и формированием грубых рубцовых структур в гепатодуоденальной связке. Это не может не влиять на интраоперационную прецизионность диссекции анатомических структур и формирования анастомозов, что существенно может затруднить выполнение сосудистой реконструкции во время проведения трансплантации печени. Так, после проведенного нами комбинированного неoadъювантного лечения сосудистых и билиарных осложнений в послеоперационном периоде не возникало. Однако необходимо признать, что многократные эндобилиарные вмешательства (необходимость смены дренажей, многократные процедуры ФДТ) являются факторами риска развития имплантационных метастазов. Так, в нашем исследовании у двух пациентов в отдаленном периоде наблюдения возникли имплантационные метастазы в проекции ранее установленных билиарных дренажей. Необходимость соблюдения баланса между приносимой

пользой и возможными осложнениями заставляет оставлять вопрос применения ЛТ/брахитерапии открытым. Вероятнее всего, применение симультанного дренирования желчных протоков и брахитерапии на первых этапах неoadъювантного лечения может уменьшить вероятность возникновения имплантационных метастазов [26]. В отношении химиотерапии, на наш взгляд, помимо применения системной ПХТ осуществление трансартериальной химиоинфузии (ТАХИ) позволяет создать высокую концентрацию химиопрепарата в ограниченной анатомической области, увеличивая тем самым цитостатический эффект, и снизить общую токсичность. Помимо этого, прямое ангиографическое исследование позволяет наглядно оценить степень вовлеченности в опухолевый процесс сосудистых структур. Чередование системной ПХТ и ТАХИ с проведением сеансов эндобилиарной ФДТ, на наш взгляд, представляется наиболее оптимальным вариантом неoadъювантной терапии с учетом полученного снижения биологической активности опухоли, отсутствия увеличения рисков билиарных и сосудистых осложнений в посттрансплантационном периоде.

Дополнительным преимуществом неoadъювантного протокола является «испытание временем», поскольку у когорты пациентов с агрессивной биологией опухоли возникает прогрессия заболевания, несмотря на проводимое лечение [27]. В таких случаях ТП не показана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основываясь на собственном и зарубежном опыте, мы пришли к выводу, что показания к ТП и ее успех при нерезектабельной опухоли Клацкина определяются тщательным отбором пациентов согласно жестким критериям включения и исключения, эффективностью комбинированных методов лечения в течение не менее 3–4 месяцев путем снижения биологической и метаболической активности опухоли, уменьшения размеров, а также оценкой метастатического поражения лимфатических узлов, оценкой внепеченочного распространения и контролем острого холангита.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (тема № 121040200134-6).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Soares KC, Kamel I, Cosgrove DP, Herman JM, Pawlik TM. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2014 Feb; 3 (1): 18–34. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.02.05. PMID: 24696835; PMCID: PMC3955000.
2. Molina V, Sampson J, Ferrer J, Sanchez-Cabus S, Calatayud D, Pavel MC et al. Klatskin Tumor: Diagnosis, Preoperative Evaluation and Surgical Considerations. *Cir Esp.* 2015 Nov; 93 (9): 552–60. ISSN 2173-5077. <https://doi.org/10.1016/j.cireng.2015.07.002>.
3. Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, Nimura Y. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections. *Ann Surg.* 2013 Jul; 258 (1): 129–140.
4. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BS J et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2001 Oct; 234 (4): 507–517; discussion 517-9.
5. Groot Koerkamp B, Wiggers JK, Allen PJ, Besselink MG, Blumgart LH, Busch OR et al. Recurrence Rate and Pattern of Perihilar Cholangiocarcinoma after Curative Intent Resection. *J Am Coll Surg.* 2015 Dec; 221 (6): 1041–1049. ISSN 1072-7515. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.09.005>.
6. Руммо ОО, Щерба АЕ, Авдей ЕЛ, Федорук АМ, Дзядзько АМ, Ефимов ДЮ. Оценка эффективности различных способов хирургического лечения опухолей ворот печени. *Анналы хирургической гепатологии.* 2013; 18 (2): 43–49. Rummo OO, Shcherba AE, Avdei EL, Fedoruk AM, Dzyadzk AM, Efimov DYU. Evaluation of Different Methods Efficiency of Surgical Treatment in Patients with Liver Hilus Tumors of Surgical Treatment in Patients with Liver Hilus Tumors. *Annals of surgical hepatology.* 2013; 18 (2): 43–49. [In Russ, English abstract].
7. Heimbach JK, Haddock MG, Alberts SR, Nyberg SL, Ishitani MB, Rosen CB et al. Transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl.* 2004 Oct; 10 (10 Suppl 2): S65–S68. doi: 10.1002/lt.20266. PMID: 15382214.
8. Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, Corless CL, Zalupski MM, Lowy AM et al. SWOG S0809: a phase II intergroup trial of adjuvant capecitabine and gemcitabine followed by radiotherapy and concurrent capecitabine in extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015 Aug 20; 33 (24): 2617–2622.
9. Turgeon MK, Maithel SK. Cholangiocarcinoma: a site-specific update on the current state of surgical management and multi-modality therapy. *Chin Clin Oncol.* 2020 Feb; 9 (1): 4.
10. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Nakamura H et al. Gemcitabine-based adjuvant chemotherapy improves survival after aggressive surgery for hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2009 Aug; 13 (8): 1470–1479.
11. Robles R, Figueras J, Turrión VS, Margarit C, Moya A, Varo E et al. Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2004 Feb; 239 (2): 265–271. doi: 10.1097/01.sla.0000108702.45715.81. PMID: 14745336; PMCID: PMC1356221.

12. Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transpl Int*. 2010 Jul; 23 (7): 692–697. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01108.x. Epub 2010 May 20. PMID: 20497401.
13. Foo ML, Gunderson LL, Bender CE, Buskirk SJ. External radiation therapy and transcatheter iridium in the treatment of extrahepatic bile duct carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Nov 1; 39 (4): 929–935. doi: 10.1016/s0360-3016(97)00299-x. PMID: 9369143.
14. Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, Klimstra D, D'Angelica M, DeMatteo RP et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer*. 2003 Oct 15; 98 (8): 1689–1700. doi: 10.1002/cncr.11699. PMID: 14534886.
15. Гранов ДА, Шаповал СВ, Гапбаров АЧ, Моисеенко АВ. Комбинация методов регионарной терапии в лечении неоперабельной опухоли Клатскина. *Высокотехнологическая медицина*. 2020; 4: 8–16. Granov DA, Shapoval SV, Gapparov AC, Moiseenko AV. Combination of regional therapy methods in the treatment of inoperable klatskin tumor. *High-tech medicine*. 2020; 4: 8–16.
16. Гранов ДА, Поликарпов АА, Таразов ПГ, Тимергалин ИВ, Полысалов ВН. Опухоль Клатскина, осложненная механической желтухой и холангитом, в реальной практике: нерезектабельная опухоль или incurable patient? *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2020; 179 (4): 9–16. Granov DA, Polikarpov AA, Tarazov PG, Timergalin IV, Polysalov VN. Klatskin tumor complicated by obstructive jaundice and cholangitis in real practice: unresectable tumor or incurable patient? *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020; 179 (4): 9–16. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-4-9-16>.
17. Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, Anaya DA, Anders R, Are C et al. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021; 19 (5): 541–565. doi: 10.6004/jccn.2021.0022.
18. Бредер ВВ, Базин ИС, Косырев ВЮ, Ледин ЕВ. Практические рекомендации по лекарственному лечению билиарного рака. *Злокачественные опухоли*. 2021; 10 (3s2-1): 470–486. Breder VV, Bazin IS, Kosyrev VYu, Ledinev EV. Prakticheskiye rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu biliarnogo raka. *Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskiye rekomendatsii [Practical recommendations for biliary cancer medication. Malignant tumors: Practical recommendations]*. 2021; 10: 470–486. [In Russ]. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-26.
19. Бредер ВВ. Рак желчевыводящей системы. *Практическая онкология*. 2012; 13 (4): 269–275. Breder VV. Cancer of the biliary system. *Practical Oncology*. 2012; 13 (4): 269–275. [in Russ].
20. Polistina FA, Guglielmi R, Baiocchi C, Francescon P, Scalchi P, Febbraro A et al. Chemoradiation treatment with gemcitabine plus stereotactic body radiotherapy for unresectable, non-metastatic, locally advanced hilar cholangiocarcinoma. Results of a five year experience. *Radiother Oncol*. 2011 May; 99 (2): 120–123. ISSN 0167-8140. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.05.016>.
21. Ortner ME, Caca K, Berr F, Liebetruhl J, Mansmann U, Huster D et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology*. 2003 Nov; 125 (5): 1355–1363. doi: 10.1016/j.gastro.2003.07.015. PMID: 14598251.
22. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, Apel D, Riemann JF. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol*. 2005 Nov; 100 (11): 2426–2430. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00318.x. PMID: 16279895.
23. Lee TY, Cheon YK, Shim CS, Cho YD. Photodynamic therapy prolongs metal stent patency in patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2012 Oct 21; 18 (39): 5589–5594. doi: 10.3748/wjg.v18.i39.5589. PMID: 23112552; PMCID: PMC3482646.
24. Wagner A, Kiesslich T, Neureiter D, Friesenbichler P, Puspoeck A, Denzer UW et al. Photodynamic therapy for hilar bile duct cancer: clinical evidence for improved tumoricidal tissue penetration by temoporfin. *Photochem Photobiol Sci*. 2013 Jun; 12 (6): 1065–1073. doi: 10.1039/c3pp25425a. Epub 2013 Apr 4. PMID: 23558738.
25. Долгушин БИ, Сергеева ОН, Францев ДЮ, Кукушкин АВ, Панов ВО, Виришке ЭР и др. Внутриворотниковая фотодинамическая терапия при воротниковой холангиокарциноме у неоперабельных больных. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016; 21 (3): 106–118. Dolgushin BI, Sergeeva ON, Frantsev DYU, Kukushkin AV, Panov VO, Virshke ER et al. Intraductal Photodynamic Therapy of Hilar Cholangiocarcinoma in Inoperable Patients. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2016; 21 (3): 106–118. [In Russ.]. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20163106-118>.
26. Zhang C, Song M, Sun Z, Fang Y, Liu Y, Xu K et al. Biliary drainage combined with simultaneous 125I seed strand brachytherapy for the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *BMC Cancer*. 2023 May 9; 23 (1): 418. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10868-5>.
27. Ito T, Butler JR, Noguchi D, Ha M, Aziz A, Agopian VG et al. A 3-Decade, Single-Center Experience of Liver Transplantation for Cholangiocarcinoma: Impact of Era, Tumor Size, Location, and Neoadjuvant Therapy. *Liver Transpl*. 2022 Mar; 28 (3): 386–396. doi: 10.1002/lt.26285. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34482610.

Статья поступила в редакцию 06.12.2023 г.

The article was submitted to the journal on 06.12.2023