

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ

В. В. Бойко, Ю. В. Авдосьев, А. Л. Сочнева

Харьковский национальный медицинский университет,
Институт общей и неотложной хирургии имени В. Т. Зайцева НАМН Украины, г. Харьков

REMOTE RESULTS OF TREATMENT OF CHOLANGIOCARCINOMA

V. V. Boyko, Yu. V. Avdosyev, A. L. Sochnieva

Kharkiv National Medical University,
Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery, Kharkov

Реферат

С 2010 по 2016 г. в клинике оперированы 72 больных по поводу холангиокарциномы различной локализации. Радикальное (R—0) вмешательство выполнено у 33 (45,8%) больных, условно—радикальное (R—1) — у 39 (54,2%). Больным выполняли изолированную резекцию общего печеночного протока (ОПП), сегментарную, долевую и расширенную резекцию печени. Резекция воротной вены выполнена у 8 (11,1%) больных. После операции 25 (34,7%) больным проведена внутриартериальная химиотерапия. Показатели общей 5—летней выживаемости больных после R—0 резекции составили 20%, медиана выживаемости 29 мес, после R—1 резекции — 12 мес. Радикальная операция (R—0) по поводу холангиокарциномы имеет преимущества по сравнению с условно—радикальной (R—1) резекцией.

Ключевые слова: холангиокарцинома; радикальная операция; условно—радикальная операция; внутриартериальная химиотерапия; показатели выживаемости; отдаленные результаты.

Abstract

In 2010 — 2016 yrs 72 patients, suffering cholangiocarcinoma of various localization, were operated in the clinic. Radical (R—0) intervention was performed in 33 (45.8%) patients, conditionally—radical (R—1) — in 39 (54.2%). The isolated resection of common hepatic duct, segmentary, lobar and extended hepatic resection were performed in the patients. Portal vein resection was done in 8 (11.1%) patients. Adjuvant intraarterial chemotherapy was conducted in 25 (34.7%) patients. The indices of general five—year survival in patients after R—0 resection had constituted 20%, a survival mediana — 29 mo, and after R—1 resection — 12 mo. Radical operation (R—0) for cholangiocarcinoma has advantages, comparing with conditionally—radical (R—1) resection.

Keywords: cholangiocarcinoma; radical operation; conditionally—radical operation; intraarterial chemotherapy; indices of survival; remote results.

Холангиокарцинома составляет 3% в структуре всех опухолей пищеварительной системы. При отсутствии лечения летальный исход наступает в течение 6 — 12 мес от момента возникновения клинических проявлений [1].

Опыт лечения холангиокарциномы в крупных клиниках ограничен 100 — 200 наблюдениями, собранными, как правило, за период 10 — 20 лет. Доля резектабельных наблюдений в специализированных клиниках составляет 40 — 60%, радикальность — 25 — 66% [2].

Неточная оценка распространенности опухоли затрудняет выбор объема хирургического вмешательства, до 30% операций выполняются в объеме R—1 или R—2, у 5% больных в удаленных субстратах выявить опухоль не удается [3].

Кроме наблюдений, когда опухоль характеризуется узловым или папиллярным вариантом роста, а также локализуется в пределах ОПП дистальнее конfluence (I тип по Bismuth—Corlette), оперативное лечение представляет технически сложную задачу. Это диктует особое отношение к резекции R—0, которая может быть осуществлена только путем гемигепатэктомии с резекцией ОПП, воротной вены или ортотопической трансплантации печени. Удаление воротной холангиокарциномы (III типа по Bismuth—Corlette) с инвазией сосудов гепатодуоденальной связки возможно только при резекции ОПП, расширенной лимфодиссекции, резекции ветвей печеночной артерии и воротной вены, для чего необходимо выполнить гемигепатэктомию. Ин-

вазия опухолью воротной вены не является противопоказанием к резекции. Резекция воротной вены является стандартной процедурой в достижении R—0 края резекции, поскольку инвазия воротной вены при R—0 не ухудшает прогноз. Инвазия печеночной артерии ухудшает отдаленные результаты лечения, что обусловлено периневральным распространением опухоли [4].

Мнения об эффективности адъювантной химиотерапии при холангиокарциноме разноречивы. Некоторые авторы приводят данные об улучшении показателей выживаемости. Неoadъювантную химиолучевую терапию также применяют при лечении холангиокарциномы [5].

Оценка эффективности хирургического лечения холангиокарци-

номы требует дальнейшего изучения, поскольку данные об отдаленных результатах в различных клиниках мира значительно различаются.

Цель исследования: проанализировать эффективность хирургического лечения больных по поводу холангиокарциномы, сравнить отдаленные результаты в зависимости от выполнения радикальной или условно—радикальной операции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период 2008 — 2016 гг. в клинике оперировали 72 больных по поводу холангиокарциномы различной локализации.

Дизайн и программа исследования основаны на рекомендациях группы японских хирургов по изучению рака печени (Liver Cancer Study Group of Japan — LCSGJ), которые являются базовыми для проведения современных научных исследований и соответствуют стандарту Gold Clinic Practice (GCP).

Профиль исследования соответствовал международным требованиям CONSORT — ретроспективного и проспективного нерандомизированного клинического исследования, в котором сравнивали результаты радикального и условно—радикального хирургического лечения больных.

Исследование проведено с соблюдением этических принципов. Разрешение на исследование дано этической комиссией Харьковского национального медицинского университета. Все больные дали письменное информированное согласие на использование результатов лечения для исследования.

Объем выборки для проверки статистической гипотезы о качестве лечения достаточен, заданный уровень доверительной вероятности 95%.

Возраст больных от 33 до 68 лет, в среднем 63,4 года. Мужчин — 33 (45,8%), женщин — 39 (54,2%).

Стадию опухоли и объем предполагаемой операции устанавливали с помощью УЗИ, СКТ, МРТ, антеградной холангиографии. Тип опу-

холи определяли по классификации Bismuth — Corlett. По данным дооперационного обследования опухоль I и II типа выявлена у 20 (27,8%) больных, III и IV типа — у 43 (59,7%), дистальной локализации — у 9 (12,5%).

Больным выполняли изолированную резекцию ОПП, сегментарную, долевою и расширенную резекцию печени. Радикальность удаления опухоли считали основной целью операции. Во время вмешательства осуществляли лимфодиссекцию гепатодуоденальной связки, панкреатодуоденальной зоны по ходу общей печеночной артерии. Воротную вену резецировали у 8 (11,1%) больных при предположении об инвазии ее опухолью. Циркулярная резекция выполнена у 3 (4,2%) больных, боковая — у 5 (5,6%). Оценка радикальности удаления опухоли основана на результатах гистологического изучения удаленного субстрата. Изучали срезы желчных протоков и резецированной печени, лимфатические узлы, а также другие очаги, обнаруженные в брюшной полости.

Радикальная операция (R—0) выполнена у 33 (45,8%) больных, условно—радикальная (R—1) — у 39 (54,2%). Результаты радикальных и условно—радикальных операций анализировали раздельно. Показатели выживаемости изучены у 42 (58,3%) больных. Данные исследования цензурированы. Наблюдение за больными проведено в сроки от 3 мес до 5 лет. При статистической обработке данных использовали программный инструментарий с набором статистических функций MS Excel. Расчет и сравнение показателей выживаемости проводили по кривым Каплана—Мейера с использованием логрангового критерия. Показатели выживаемости рассчитывали от даты выполнения операции, включая данные о госпитальной летальности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана длительности желтухи у всех больных составила 14,7 дня. Медиана продолжительности периода от появления клинических

симптомов до первой попытки декомпрессии билиарной системы 18,7 дня. У 39 (54,2%) больных в целях декомпрессии желчевыводящих путей больным произведено чрескожное чреспеченочное холангиодренирование. У 33 (45,8%) больных декомпрессию осуществляли классическими оперативными способами. Продолжительность периода от момента дренирования до выполнения открытой операции от 5 до 48 дней, медиана 23,2 дня.

У 4 (5,6%) больных при планировании обширного объема резекции печени произведена эмболизация ветвей воротной вены на удаляемой стороне в целях увеличения остаточного объема паренхимы печени. Предполагаемый объем увеличился с 31,8 до 48,4%.

Операции выполняли в зависимости от типа опухоли по классификации Bismuth—Corlette. При опухоли I и II типа у 12 (16,7%) больных выполнена R—1 операция в объеме изолированной резекции ОПП, у 5 (6,9%) — в сочетании с изолированной резекцией ОПП выполнена щадящая "Тадж Махал" резекция печени по поводу метастатического поражения C_{IV}, C_V сегментов. У 2 (2,8%) больных такой объем вмешательства предусматривал R—1 резекцию. По поводу опухоли IIIа и IIIб типа оперированы соответственно 19 (26,4%) и 18 (25%) больных. Из них у 22 (30,6%) больных по данным гистологического исследования обнаружены метастазы в лимфатических узлах гепатодуоденальной связки, у 6 (8,3%) — метастазы в печени. По поводу холангиокарциномы IV типа у 6 (8,3%) больных выполнена расширенная правосторонняя гемигепатэктомия с тотальной каудальной лобэктомией.

После операции внутриартериальная химиотерапия проведена 25 (34,7%) больным, из них 9 (12,5%) — после R—0 операции, 16 (22,2%) — после R—1 резекции. Как правило, использовали химиопрепарат гемцитабин в монорежиме, в среднем 3 — 4 курса с интервалом между ними 3 — 4 нед. Выраженные побочные реакции при химиотерапии наблюдали у 11 (15,3%) больных, химиоте-

рапия вынужденно прекращена у 5 (6,9%). Быстрое прогрессирование процесса на фоне проведения регионарной химиотерапии отмечено у 8 (11,1%) больных. Все больные дали согласие на лечение.

В отдаленные сроки проанализированы результаты лечения 42 (58,3%) больных. После операции умерли 8 (11,1%) больных, прогрессирование болезни выявлено у 8 (19,0%), локальный рецидив или продолженный рост опухоли — у 10 (23,8%), из них у 8 (19,0%) — операция была нерадикальной, у 4 (9,5%) — выполнена в условиях отдаленного метастазирования. Отдаленные метастазы без признаков локорегионарного рецидива обнаружены у 5 (11,9%) больных. Без рецидива в течение 5 лет жили 9 (21,4%) пациентов, медиана продолжительности жизни 16 мес, медиана продолжительности периода до прогрессирования процесса составила 7 мес.

Показатели общей 5-летней выживаемости составили 20%, медиана общей выживаемости 21 мес; общей 2-летней выживаемости — 52,4%, 1-летней — 83,3%. Медиана выживаемости после радикальной операции (R-0) — 29 мес, после условно-радикальной (R-1) резекции — 12 мес. После радикального (R-0) лечения показатели общей 3-летней выживаемости составили 41,9%; после условно-радикального (R-1) оперативного лечения 3 лет не прожил ни один больной.

Кривые общей выживаемости больных, оперированных радикально (R-0) и условно-радикально (R-1), представлены на *рис. 1*.

На *рис. 2* представлены кривые выживаемости больных, оперированных радикально (R-0), с проведением химиотерапии и без такового.

Показатели выживаемости больных, которым проводили химиотерапию, выше, чем у тех, которым ее не проводили. Продолжительность жизни пациентов, которым не проводили химиотерапию, от 6 до 36 мес, медиана 22,5 мес; у пациентов, которым проводили химиотерапию — от 9 до 60 мес, медиана 30 мес. Логранговый критерий равен 4,88, что

выше критического значения (3,84) при заданном уровне вероятности ($p < 0,05$).

На *рис. 3* представлены кривые выживаемости больных, оперированных условно-радикально (R-1), с проведением химиотерапии и без такового.

Показатели выживаемости больных, которым проводили химиотерапию, гораздо выше, чем у тех, которым ее не проводили. Продолжительность жизни пациентов, которым проводили химиотерапию, составила от 3 до 24 мес, медиана 12 мес; у пациентов, которым проводили химиотерапию — от 9 до 33 мес, медиана 25 мес. Логранговый критерий равен 25,5, что значительно выше критического значения (3,84) при заданном уровне вероятности ($p < 0,05$).

Состояние края резекции является одним из наиболее важных прогностических факторов, влияющих на показатели выживаемости. Даже при выполнении расширенной правосторонней гемигепатэктомии с резекцией печени слева от серповидной связки и пересечением желчных протоков на уровне II и III сегментарных не удастся избежать R-1 резекции у 12,5% больных [6].

По данным литературы, показатели выживаемости после радикальной (R-0) операции по поводу воротной холангиокарциномы составляют 74 — 87%, 5-летней выживаемости после радикальных операций — 30 — 42% [7]; по данным других авторов — 10% [3].

У больных, которым произведена обширная резекция печени и лимфодиссекция в объеме R-0, отдаленные результаты лечения лучше, чем при R-1 резекции. В наших наблюдениях показатели 5-летней выживаемости при R-0 резекции составили 20%, медиана продолжительности жизни 29 мес. Общая медиана продолжительности жизни 21 мес; общей 3-летней выживаемости после R-0 резекции — 41,9%, после R-1 резекции 3 года не прожил ни один больной. Наилучшие результаты наблюдали у больных при холангиокарциноме I и II стадии (по классификации TNM). Показатели

общей 3-летней выживаемости составили 65,7%, медиана продолжительности жизни 38 мес.

Показатели 5-летней выживаемости больных, которым проведена адъювантная терапия, составили 47%, что на 11% больше, чем в отсутствие дополнительного лечения [8]. Положительное влияние адъювантной химиотерапии на показатели выживаемости отмечено у больных при метастатическом поражении лимфатических узлов. Также отмечено, что адъювантная химиотера-

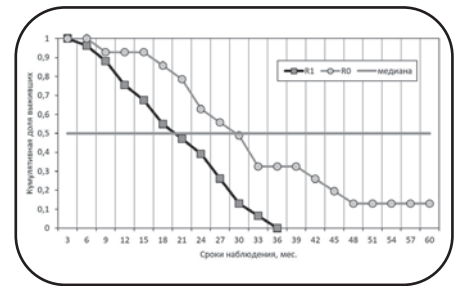


Рис. 1
Показатели выживаемости пациентов после радикальных (R-0) и условно-радикальных (R-1) оперативных вмешательств.

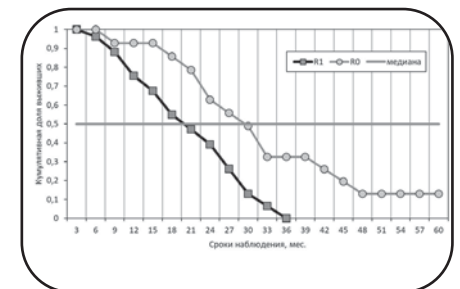


Рис. 2
Показатели выживаемости пациентов после радикальных (R-0) оперативных вмешательств с проведением внутриартериальной химиотерапии и без такового.

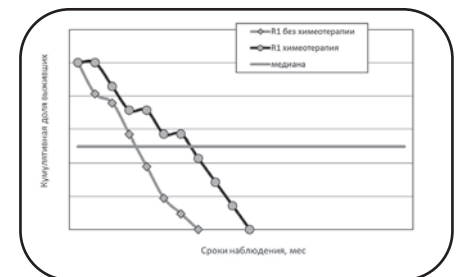


Рис. 3
Показатели выживаемости пациентов после условно-радикальных (R-1) оперативных вмешательств с проведением внутриартериальной химиотерапии и без такового.

пия ассоциирована с лучшими показателями выживаемости при "чистом" крае резекции.

В наших наблюдениях продолжительность жизни больных, которым проводили внутриартериальную химиотерапию, после R—0 резекции составила от 9 до 60 мес, медиана выживаемости 30 мес; после R—1 резекции — от 9 до 33 мес, медиана 25 мес. Данные о показателях 5—летней выживаемости после внутриартериальной химиотерапии сложно анализировать в связи с небольшими сроками наблюдения.

У больных после радикальной (R—0) резекции, которым проводи-

ли внутриартериальную химиотерапию, показатели общей 3—летней выживаемости практически в 2,5 раза больше — 60,2% по сравнению с таковыми у больных, которым внутриартериальную химиотерапию не проводили — 23,6%.

ВЫВОДЫ

1. Радикальная операция (R—0) по поводу холангиокарциномы внепеченочных желчных протоков имеет преимущества по сравнению с R—1 резекцией.

2. Показатели общей 3—летней выживаемости после R—0 резекции составили 41,9%, после R—1 резек-

ции 3 года не прожил ни один больной.

3. Показатели общей 5—летней выживаемости у больных после R—0 резекции составили 20%, медиана выживаемости 29 мес.

4. После условно—радикальной (R—1) резекции медиана выживаемости составила 12 мес, медиана продолжительности жизни — 21 мес; после выполнения R—0 резекции медиана продолжительности жизни — 29 мес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zogfaros GN, Farfaras A, Zagouri F, Chrysikos D, Karaliotas K. Cholangiocarcinoma: Principles and current trends. *Hepatobil Pancr Dis Int.* 2011;10:10—20.
2. Seyama Y, Kubota K, Sano K, et al. Long—term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. *Ann Surg.* 2003;238:73—83.
3. Lee SG, Song GW, Hwang S, et al. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the new era the Asan experience. *J Hepatobil Surg.* 2010;17:476—89.
4. Seyama Y, Makuuchi M. Current surgical treatment for bile duct cancer. *World J. Gastroenterol.* 2007;13:1505—15.
5. Farhat MH, Shamseddine AI, Tawil AN, et al. Prognostic factors in patients with advanced cholangiocarcinoma, role of surgery, hemothepathy and body mass index. *Ibid.* 2008;14:3224—30.
6. Nagino M, Kamiya J, Arai T, et al. "Anatomic" right hepatic trisectionectomy (extended right hepatectomy) with caudate lobectomy for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2006;243:28—32.
7. Igami T, Nishio H, Ebata T, et al. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the new era the Nagoya University experience. *J Hepatobil Pancr Sci.* 2010;17:449—54.
8. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al. Gemcitabine—based adjuvant chemotherapy improves survival after aggressive surgery for hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:1470—79.

