ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)
https://doi.org/10.16931/1995-5464.2024-3-70-80

Трансплантация печени при нерезектабельной опухоли Клацкина: опыт двух центров, первые отдаленные результаты

Гранов Д.А.[1], Руммо О.О.[2], Тилеубергенов И.И.[1], Щерба А.Е.[2], Руткин И.О.[1], Жуйков В.Н.[1], Штурич И.П.[2], Поликарпов А.А.[1], Коротков С.В.[2], Шералиев А.Р.[1], Кирковский Л.В.[2], Чернышов Т.М.[2], Моисеенко А.В.[1]*

[1] ФГБУ "Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова" Минздрава России; 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 70, Российская Федерация

[2] ГУ "Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии"; 220087, Минск, ул. Семашко, д. 8, Республика Беларусь

Цель. Оценка первых отдаленных результатов совместного опыта трансплантации печени при нерезектабельной воротной холангиокарциноме двух крупных специализированных клиник.

Материал и методы. Предпринято 23 попытки трансплантации печени по поводу нерезектабельной опухоли Клацкина: 10 – в ФГБУ "РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова" Минздрава России (РНЦРХТ), 13 – в ГУ "Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии" (МНПЦХТГ). У пациентов РНЦРХТ максимальный размер опухоли составлял 5 см, у пациентов МНПЦХТГ – 3 см. В РНЦРХТ неоадъювантная терапия включала комбинацию эндобилиарной фотодинамической терапии, регионарной и системной химиотерапии. Пациентов включали в лист ожидания только при уменьшении уровня онкомаркера, отсутствии прогрессирования заболевания и острого холангита. В МНПЦХТГ для неоадъювантного лечения применяли стереотаксическую лучевую терапию на фоне отсутствия активного холангита; 3 первым пациентам трансплантация печени выполнена без предварительного неоадъювантного лечения.

Результаты. Вследствие прогрессирования опухолевого процесса исключены 6 пациентов. У 3 пациентов МНПЦХТГ после трансплантации печени диагноз морфологически не подтвержден. Всего выполнили 14 трансплантаций печени по поводу нерезектабельной гилюсной холангиокарциномы. После неоадъювантного лечения в РНЦРХТ нормализация маркера CA19-9 отмечена у 4 пациентов, его снижение в 3–4 раза – у 2. Трансплантация печени выполнена 6 пациентам. Среднее время от начала лечения до трансплантации составило 9,1 мес (6–14). Из 6 пациентов жив 1 в течение 34 мес, медиана общей выживаемости – 22,2 мес. Прогрессирование стало причиной смерти только 1 пациента. Из 3 пациентов МНПЦХТГ без неоадъювантного лечения живы 2 на протяжении 16 и 134 мес без прогрессирования. Один пациент умер после трансплантации от прогрессирования заболевания через 24 мес. Стереотаксической лучевой терапией удалось добиться нормализации CA19-9 у 4 пациентов и уменьшения его в 2 раза у 1 пациента. Среднее время от начала лечения до трансплантации составило 6 (3–12) мес. Средний уровень онкомаркера CA19-9 к моменту трансплантации – 11,3 МЕ/мл. Живы 3 пациента на протяжении 20–26 мес без признаков прогрессирования заболевания; 2 пациентов умерли от прогрессирования через 9 и 59 мес.

Заключение. Трансплантация печени при нерезектабельной воротной холангиокарциноме после проведения неоадъювантного лечения вне зависимости от применяемых методов является весьма перспективной у тщательно отобранных реципиентов.

Ключевые слова: *опухоль Клацкина; гилюсная холангиокарцинома; трансплантация печени; фотодинамическая терапия; регионарная химиотерапия; дистанционная лучевая терапия*

Ссылка для цитирования: Гранов Д.А., Руммо О.О., Тилеубергенов И.И., Щерба А.Е., Руткин И.О., Жуйков В.Н., Штурич И.П., Поликарпов А.А., Коротков С.В., Шералиев А.Р., Кирковский Л.В., Чернышов Т.М., Моисеенко А.В. Трансплантация печени при нерезектабельной опухоли Клацкина: опыт двух центров, первые отдаленные результаты. *Анналы хирургической гепатологии*. 2024; 29 (3): 70–80. https://doi.org/10.16931/1995-5464.2024-3-70-80

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Liver transplantation for unresectable Klatskin tumor: experience of two centers, first distant results

Granov D.A.[1], Rummo O.O.[2], Tileubergenov I.I.[1], Shcherba A.E.[2], Rutkin I.O.[1], Zhuikov V.N.[1], Shturich I.P.[2], Polikarpov A.A.[1], Korotkov S.V.[2], Sheraliev A.R.[1], Kirkovsky L.V.[2], Chernyshov T.M.[2], Moiseenko A.V.[1]*

[1] *A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies; 70, Leningradskaya str., Pesochny, Saint-Petersburg, 197758, Russian Federation*

[2] *State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology"; 8, Semashko str., Minsk, 220087, Republic of Belarus*

Aim. Evaluation of the first distant results of the combined experience of liver transplantation for unresectable portal cholangiocarcinoma from two large specialized clinical centers.

Materials and methods. In total, 23 attempts at liver transplantation for unresectable Klatskin tumor were undertaken. Out of them, 10 were conducted at the A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies (Granov Center), and 13 were conducted at the Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology, and Hematology (Minsk Center). The maximum tumor size was 5 and 3 cm in patients operated at the Granov and Minsk Centers, respectively. In the Granov Center, neoadjuvant therapy included a combination of endobiliary photodynamic therapy, regional and systemic chemotherapy. Patients were included in the waiting list only in cases of decreased tumor marker levels and in the absence of disease progression and acute cholangitis. In the Minsk Center, stereotactic radiotherapy was used for neoadjuvant treatment in the absence of active cholangitis; the first 3 patients underwent liver transplantation without prior neoadjuvant treatment.

Results. Due to disease progression, six patients were excluded. In three patients at the Mink Center, the diagnosis was not morphologically confirmed after liver transplantation. A total of 14 liver transplantations were performed for unresectable hilar cholangiocarcinoma. After neoadjuvant treatment at the Granov Center, normalization of the CA19-9 marker was observed in four patients, its decrease by 3–4 times was observed in two patients. Liver transplantation was performed in six patients. The average time from the onset of treatment to transplantation was 9.1 months (6–14). Out of the six patients, one was alive for 34 months, with the median overall survival being 22.2 months. Progression was the cause of death in only one patient. Out of the three patients without neoadjuvant treatment at the Minsk Center, two were alive at 16 and 134 months without progression. One patient died after transplantation from disease progression at 24 months. Stereotactic radiotherapy achieved normalization of CA19-9 in four patients; its twofold reduction was observed in one patient. The average time from the onset of treatment to transplantation was six months (3–12). The average CA19-9 tumor marker level by the time of transplantation was 11.3 IU/mL. At 20–26 months, three patients were alive without evidence of disease progression; two patients died of progression after 9 and 59 months.

Conclusion. Liver transplantation for unresectable portal cholangiocarcinoma after neoadjuvant treatment regardless of the methods used is highly promising in carefully selected recipients.

Keywords: *Klatskin tumor; hilar cholangiocarcinoma; liver transplantation; photodynamic therapy; regional chemotherapy; external beam radiation therapy*

For citation: Granov D.A., Rummo O.O., Tileubergenov I.I., Shcherba A.E., Rutkin I.O., Zhuikov V.N., Shturich I.P., Polikarpov A.A., Korotkov S.V., Sheraliev A.R., Kirkovsky L.V., Chernyshov T.M., Moiseenko A.V. Liver transplantation for unresectable Klatskin tumor: experience of two centers, first distant results. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2024; 29 (3): 70–80. https://doi.org/10.16931/1995-5464.2024-3-70-80 (In Russian)

The authors declare no conflict of interest.

Введение

Опухоль Клацкина (гилюсная холангиокарцинома (ГХК), воротная холангиокарцинома) – редкое злокачественное новообразование крайне агрессивного течения, развивающееся из эпителия желчных протоков [1]. В глобальном масштабе заболеваемость ГХК демонстрирует демографические различия. Наиболее часто опухоль выявляют в странах Юго-Восточной Азии (3 на 1 млн населения) [2]. Следует отметить, что в РФ отдельной статистики по опухоли Клацкина нет, опухоль учитывают в структуре билиарного рака. В России в 2021 г. зафиксировано 3278 новых наблюдений ГХК [3]. Наилучшие онкологические результаты при ГХК демонстрирует хирургическое лечение в объеме резекции печени и внепеченочных желчных протоков при условии N0: медиана выживаемости для пациентов, перенесших резекцию R0, составляет 37 мес [4], без операции (неоперабельных пациентов) – 6–13 мес [5, 6]. Следует отметить, что на момент установления диагноза от 40 до 70% пациентов

имеют нерезектабельные формы заболевания. Даже при технически успешно выполненном хирургическом лечении частота резекций R1 составляет 30–55% [7, 8]. У неоперабельных больных первоочередным условием безопасного проведения паллиативного лечения является адекватное дренирование билиарного тракта, поскольку наиболее частыми причинами смерти служат печеночная недостаточность, холангит и септические осложнения [9]. К возможным вариантам лечения нерезектабельных форм относят системную полихимиотерапию (ПХТ) и регионарную химиотерапию (РХТ), эндобилиарную фотодинамическую терапию (ФДТ), дистанционную лучевую терапию (ДЛТ), брахитерапию, а также различные варианты комбинации этих методов [10, 11]. При этом, согласно статистическим данным об эффективности этих методов лечения всех неоперабельных злокачественных новообразований билиарных структур, медиана общей выживаемости (ОВ) составляет 8–10 мес [12].

При отсутствии технической возможности выполнения радикальной резекции попытка выполнения трансплантации печени (ТП) для пациентов с ГХК представляется разумной с учетом возможности полного удаления конфлюенса желчных протоков и печени с достижением свободного от опухоли края резекции. Специалисты, выполнявшие ТП при ГХК, сообщали о трехлетней выживаемости порядка 30% [13]. Несмотря на неудовлетворительные результаты, у пациентов без метастазов в регионарных лимфатических узлах удавалось добиться лучших показателей выживаемости. Отсутствие значимого улучшения отдаленных результатов, несмотря на радикальность операции за счет гепатэктомии реципиента, побудило мировое медицинское сообщество к разработке новых комбинированных предоперационных методов лечения и тщательного отбора пациентов. К примеру, актуальные публикации результатов лечения согласно протоколу клиники Небраска и впоследствии клиники Мейо (ТП после неоадъювантной химиолучевой терапии) демонстрируют пятилетнюю выживаемость 72% [14]. Таким образом, комбинация неоадъювантной терапии с последующей ТП при нерезектабельных формах опухоли Клацкина является весьма перспективным вариантом лечения.

Цель – оценить первые отдаленные результаты совместного опыта ТП при нерезектабельной ГХК в двух крупных специализированных клиниках.

Материал и методы

В двух лечебных учреждениях было предпринято 23 попытки проведения ортотопической ТП (ОТП) по поводу нерезектабельной опухоли Клацкина: 10 – в ФГБУ “РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова” Минздрава России (РНЦРХТ), 13 – в ГУ “Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии” (МНПЦХТГ). Нерезектабельными формами в обоих центрах считали опухоль типа IV по Bismuth–Corlette либо IIIa, IIIb с контрлатеральным поражением сосудистых структур (ветвь печеночной артерии или воротной вены). До начала лечения клиническую стадию заболевания устанавливали при КТ, МРТ. Также для оценки метаболической активности опухоли и исключения внепеченочного распространения выполняли ПЭТ всего тела с 18-фтордезоксиглюкозой (^{18}ФДГ) и оценкой показателя Standardized Uptake Value (SUV). В большинстве наблюдений определяли опухолевый маркер CA19-9 в период отсутствия активного холангита и холестаза до начала лечения. Критериями включения в обеих клиниках считали отсутствие отдаленного метастазирования опухоли, специфического поражения лимфоузлов по данным радиологических исследований и по результатам диагностической лапароскопии либо диагностической лапаротомии (при необходимости); распространенность в дистальном направлении не ниже впадения пузырного протока; отсутствие острого холангита на фоне адекватного дренирования билиарного тракта.

В РНЦРХТ в качестве потенциальных реципиентов рассматривали пациентов с опухолью ⩽5 см. Обязательным условием считали гистологическое подтверждение диагноза внутрипротоковой биопсией перед началом лечения [15]. Для устранения механической желтухи применяли чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков. Во всех наблюдениях проводили неоадъювантную терапию, заключающуюся в комбинировании эндобилиарной ФДТ, РХТ и системной ПХТ (рис. 1). Каждый из методов применяли минимум трижды в течение 3–8 мес с радиологической оценкой и определением уровня опухолевого маркера CA19-9 для контроля роста и биологической активности опухоли. Пациентов включали в лист ожидания ТП только при уменьшении уровня онкомаркера, отсутствии радиологических признаков прогрессирования заболевания и острого холангита.

В МНПЦХТГ максимальный размер опухоли у потенциальных реципиентов был 3 см. Диагноз ГХК устанавливали на основании клинико-инструментальных методов исследования: желтуха с поражением и паттерном контрастирования по данным КТ и МРТ, характерным для опухоли Клацкина. К обязательной морфологической верификации диагноза до ТП не прибегали. При выявлении опухолеподобной перихилярной инфильтрации без патогномоничных МРТ- и КТ-паттернов применяли ПЭТ-КТ с ^{18}ФДГ и после-

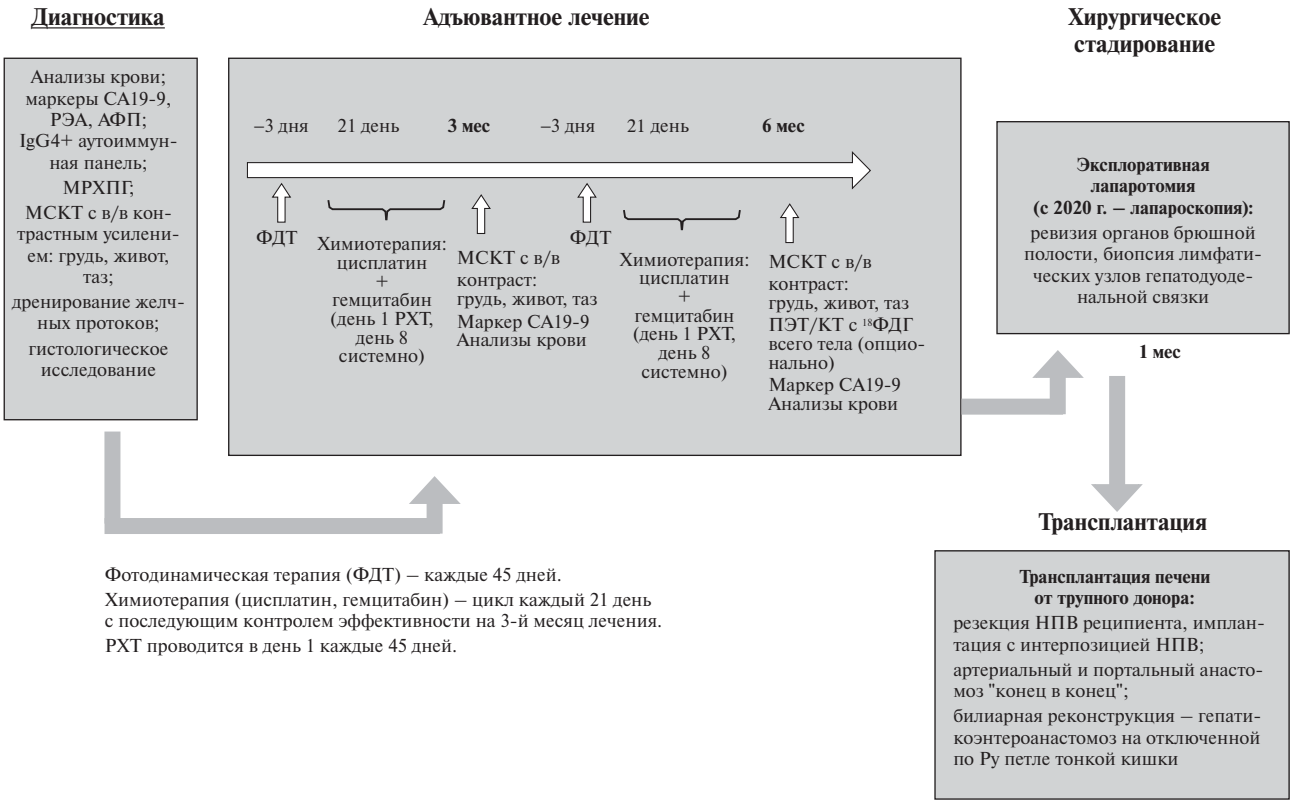

Рис. 1. Мультидисциплинарный протокол ведения больных нерезектабельной ГХК, разработанный в РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова.

Fig. 1. A multidisciplinary protocol for managing patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma developed at the A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies.

дующей оценкой SUV, что стало протокольным требованием с 4-го пациента. Способами устранения механической желтухи считали чрескожное чреспеченочное дренирование, эндобилиарное стентирование пластиковым стентом и внутрипеченочное стентирование нитиноловым стентом. Для неоадъювантного лечения применяли стереотаксическую лучевую терапию (45 Гр) на фоне отсутствия активного холангита. ТП выполняли через 2–12 мес после завершения лучевой терапии. Трем первым пациентам ТП выполнена без неоадъювантного лечения.

Способ выполнения ТП в двух клиниках не отличался. Ее выполняли в классическом варианте с билиодигестивным анастомозом на отключенной по Ру петле тощей кишки. Удаляли все лимфоузлы из печеночно-двенадцатиперстной связки, от чревного ствола и вдоль нижней полой вены. В раннем послеоперационном периоде применяли стандартный трехкомпонентный протокол иммуносупрессии – такролимус с последующей конверсией на ингибитор m-TOR эверолимус, микофеноловую кислоту, преднизолон.

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.25. При анализе выживаемости использовали функцию дожития Каплана–Майера с последующим сравнением при помощи статистической гипотезы log rank (Мантела–Кокса).

Результаты

Из листа ожидания ТП были исключены пациенты, у которых наступило прогрессирование заболевания. Всего в двух клиниках исключили 6 пациентов: 4 в РНЦРХТ и 2 в МНПЦХТГ. В 3 наблюдениях прогрессирование выявлено при КТ на основании критериев RECIST, в остальных – по данным диагностической лапароскопии или диагностической лапаротомии. У 3 пациентов МНПЦХТГ после ТП диагноз ГХК морфологически не подтвердился. Всего в двух клиниках выполнено 14 ТП по поводу нерезектабельной ГХК (таблица).

В результате применения комбинации методов (ФДТ, РХТ, системной ПХТ) в качестве неоадъювантного лечения в РНЦРХТ удалось добиться нормализации уровня маркера CA19-9 у 4 пациентов и его уменьшения в 3–4 раза у 2 пациентов. При диагностической лапароскопии и биопсии лимфатических узлов из печеночно-двенадцатиперстной связки у всех пациентов со снижением уровня опухолевого маркера CA19-9 метастазов не выявлено. ТП выполнена 6 пациентам – 2 женщинам и 4 мужчинам –

Таблица. Характеристика реципиентов
Table. Recipient characterization

№	Возраст, лет	Неоадъювантная терапия	TNM†	CA 19-9, МЕ/мл		Степень дифференцировки	Время до ТП, мес	Выживаемость, мес		Время от ТП до прогрессирования, мес	Статус пациента
				до лечения	после лечения или на момент ТП			после ТП	от начала лечения		
1*	49	ФДТ + РХТ + ПХТ	T2bN0M0	986	8	G2	14	36	50	–	Смерть, отторжение
2*	40	ФДТ + РХТ + ПХТ	T2bN0M0	754	24	G2	8	35	43	27	Смерть, ОНМК
3*	55	ФДТ + РХТ + ПХТ	T2bN0M0	864	212	G1	6	28	34	25	Жив
4*	42	ФДТ + РХТ + ПХТ	T2bN0M0	62	3,3	G1	8	1	9	–	Смерть, ОНМК
5*	37	ФДТ + РХТ + ПХТ	T2bN0M0	515	150	G1	7	22	28	20	Смерь, прогрессирование
6*	55	ФДТ + РХТ + ПХТ	T2bN0M0	420	2	G1	12	4	16	–	Смерть, отторжение
7**	28	–	T2aN0M0	1,9	1,9	G1	2	134	134	–	Жив
8**	52	–	T2aN0M0	–	–	G1	3	24	27	11	Смерть, прогрессирование
9**	33	SBRT	T2bN0M0	79,32	26,28	G1	4	59	64	51	Смерть, прогрессирование
10**	44	SBRT	T2bN0M0	90,92	8,91	G2	6	26	32	–	Жив
11**	61	SBRT	T2bN0M0	1,9	1,9	G2	3	20	23	–	Жив
12**	60	SBRT	T2aN0M0	18,47	8,63	G1	6	20	26	–	Жив
13**	24	SBRT	T2aN0M0	26,98	10,74	G2	12	9	20	9	Смерть, прогрессирование
14**	60	–	T2aN0M0	5,72	23,56	G1	6	16	22	–	Жив

Примечание: * – данные РНЦРХТ; ** – данные МНПЦХТГ; † – во всех наблюдениях II стадия.

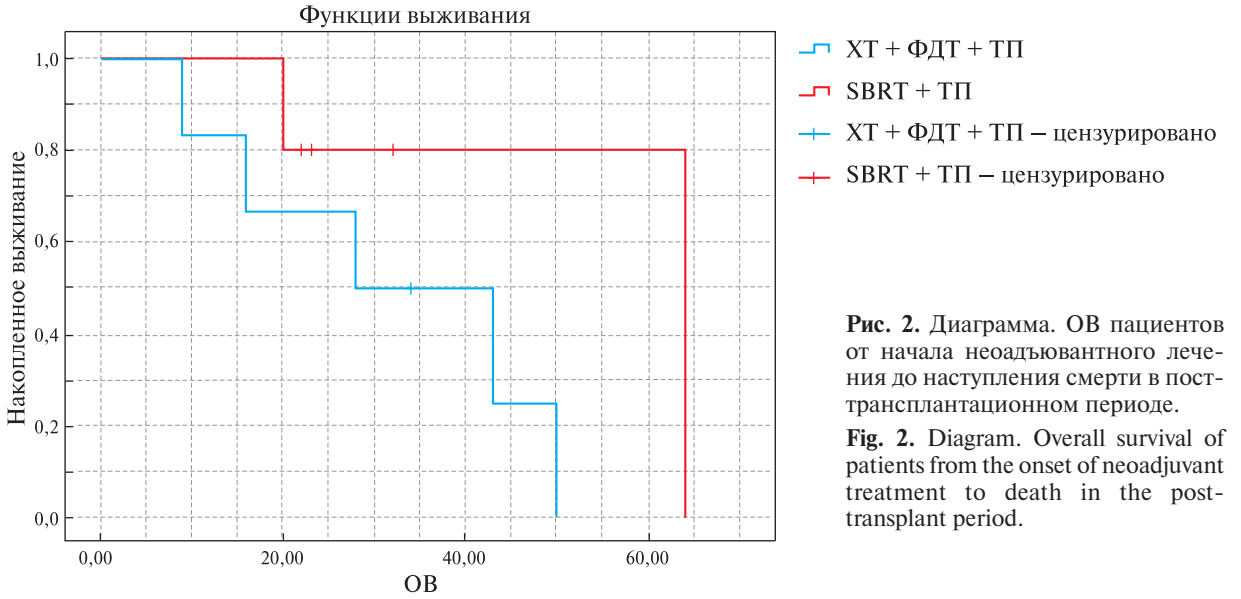

Рис. 2. Диаграмма. ОВ пациентов от начала неоадъювантного лечения до наступления смерти в посттрансплантационном периоде.

Fig. 2. Diagram. Overall survival of patients from the onset of neoadjuvant treatment to death in the post-transplant period.

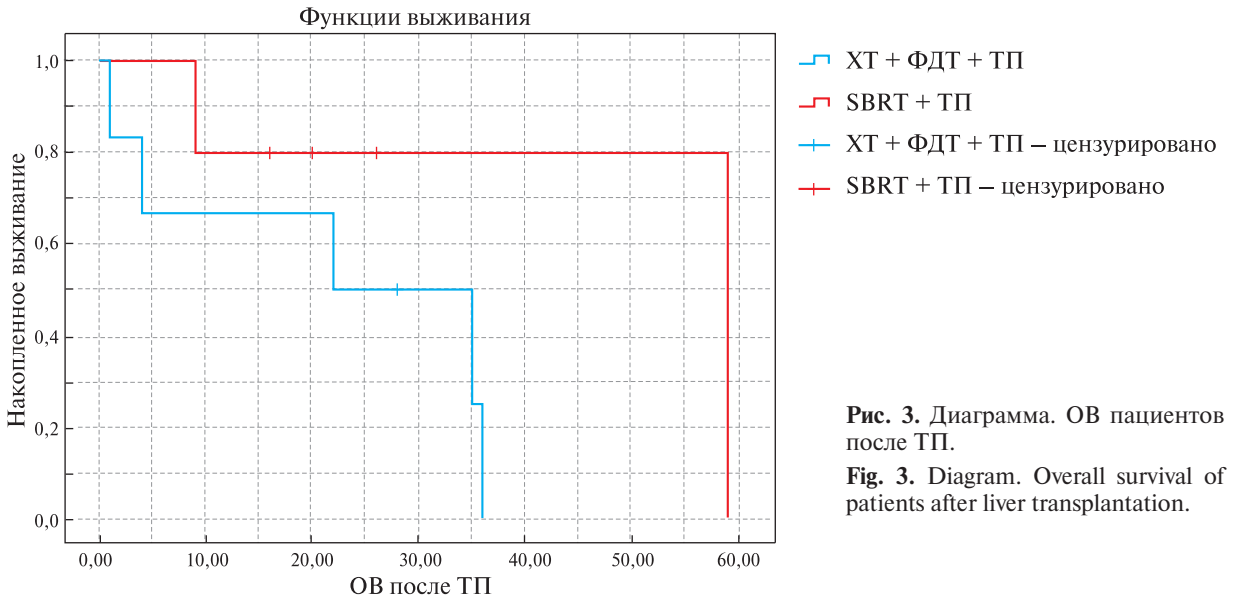

Рис. 3. Диаграмма. ОВ пациентов после ТП.

Fig. 3. Diagram. Overall survival of patients after liver transplantation.

в возрасте 40–55 лет (средний возраст – 46,3 года). Среднее время от начала лечения до ТП составило 9,1 (6–14) мес. Средний уровень CA19-9 ко времени ОТП составил 66,5 (8–212) МЕ/мл. Согласно классификации TNM все пациенты соответствовали II стадии (T2bN0M0).

При анализе ОВ от момента начала неоадъювантного лечения с последующей ТП в настоящее время из 6 пациентов жив 1, срок наблюдения – 34 мес. Медиана ОВ пациентов от начала неоадъювантного лечения составила 28 мес (рис. 2). Медиана ОВ после ТП составила 22,2 мес (рис. 3). В 2 наблюдениях ранняя летальность (1 и 4 мес) после ТП была обусловлена острым нарушением мозгового кровообращения и дисфункцией трансплантата без прогрессирования. Смерть 3 других пациентов наступила через 22, 35, 36 мес после ТП, только в 1 наблюдении ее причиной было прогрессирование заболевания.

После ТП у 3 пациентов из 6 отмечено прогрессирование: у 2 пациентов в виде имплантационного метастаза в зоне чрескожного билиарного дренажа через 25 и 27 мес, у 1 пациента выявлен канцероматоз на 20-м месяце наблюдения. Медиана выживаемости до прогрессирования заболевания составила 25 мес (рис. 4). Двоим пациентам с признаками метастатического поражения (передняя брюшная стенка в правом подреберье, восходящая ободочная кишка) было выполнено оперативное лечение. В первом наблюдении объем операции заключался в иссечении метастатического поражения межреберных мышц передней грудной стенки справа, диа-

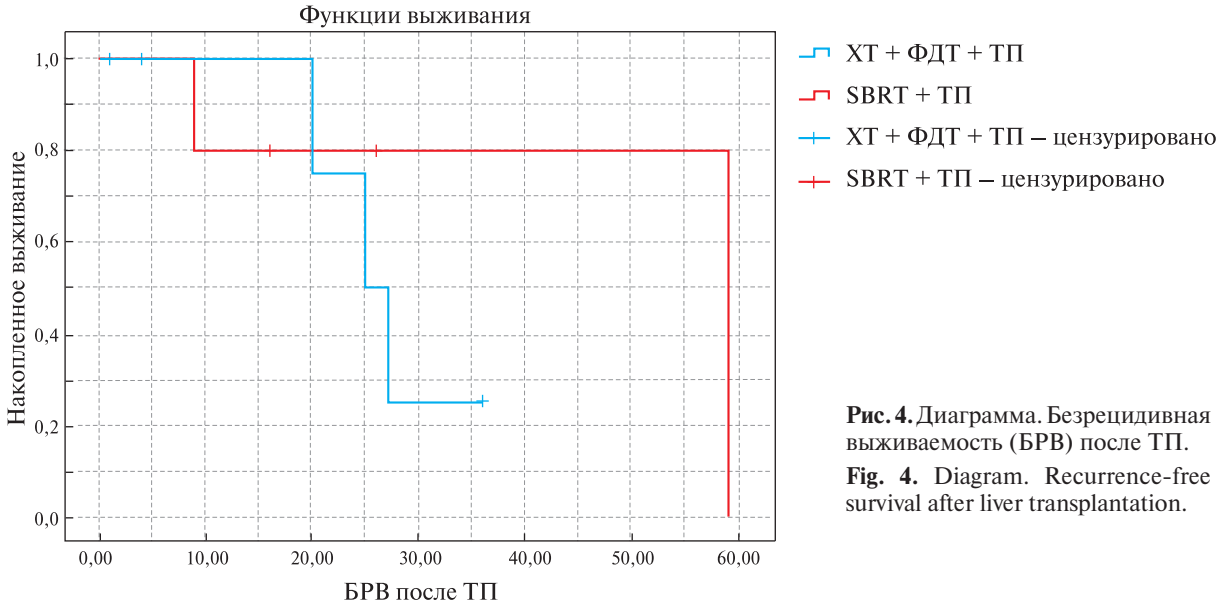

Рис. 4. Диаграмма. Безрецидивная выживаемость (БРВ) после ТП.

Fig. 4. Diagram. Recurrence-free survival after liver transplantation.

фрагмы, краевой резекции печени. В настоящий момент пациент жив без признаков прогрессирования. Во втором наблюдении выполнены удаление опухоли передней брюшной стенки, брюшины с распространением за брюшину, резекция X и XI ребер, правосторонняя гемиколэктомия, реконструкция передней брюшной стенки с пластикой биологическим имплантатом Permacol (рис. 5). Через 6 мес после операции пациент умер от острого нарушения мозгового кровообращения без признаков прогрессирования заболевания.

Среди пациентов МНПЦХТГ в группе без неоадъювантного лечения 2 пациента живы на протяжении 16 и 134 мес без признаков прогрессирования. Один пациент умер после ТП от прогрессирования заболевания через 24 мес в период до применения стадирования с помощью ПЭТ с ^{18}ФДГ и стереотаксической лучевой терапии. В группе предоперационной стереотаксической лучевой терапии удалось добиться нормализации маркера CA19-9 у 4 пациентов и его снижения в 2 раза – у 1. Среднее время от начала лечения до ТП составило 6 (3–12) мес. Средний уровень

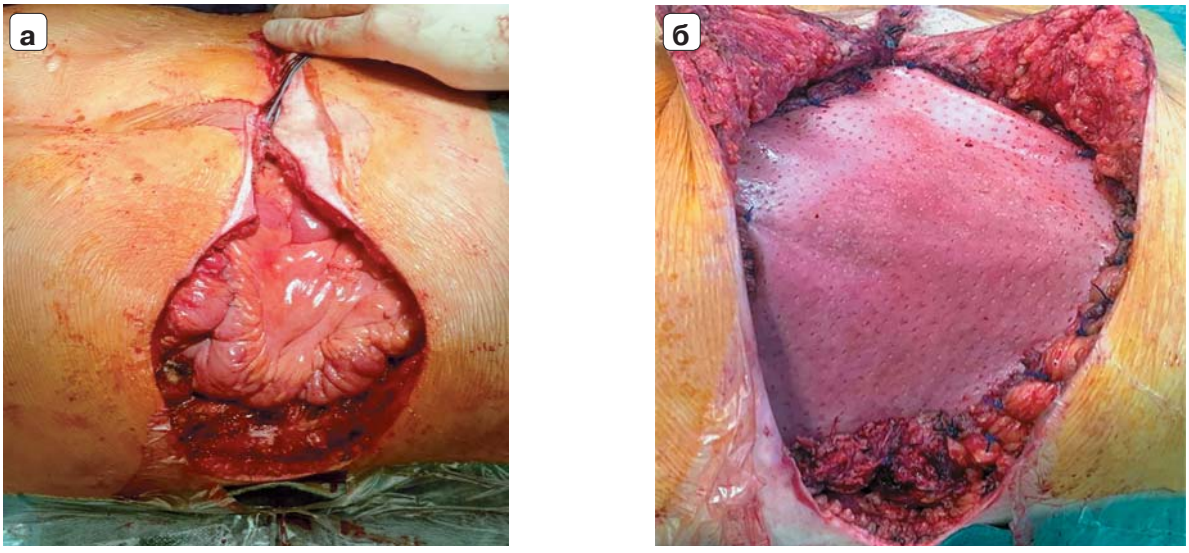

Рис. 5. Интраоперационное фото. Состояние после удаления опухоли передней брюшной стенки, брюшины и забрюшинного пространства, резекции X и XI ребер, правосторонней гемиколэктомии: **а** – дефект передней брюшной стенки; **б** – восстановление передней брюшной стенки биологическим имплантатом Permacol. Синтетический материал подшит отдельными узловыми швами к краям мышц и апоневроза передней брюшной стенки.

Fig. 5. Intraoperative photo. Condition after removal of the tumor of the anterior abdominal wall, peritoneum and retroperitoneum, resection of the 10th and 11th ribs, right hemicolectomy: **а** – defect of the anterior abdominal wall; **б** – restoration of the anterior abdominal wall with Permacol biological implant. The synthetic material was sutured with separate knotted sutures to the edges of the muscles and aponeurosis of the anterior abdominal wall.

CA19-9 ко времени ТП составил 11,3 МЕ/мл. Согласно классификации TNM у 5 пациентов выявлена опухоль T2aN0M0 и у 3 пациентов – T2bN0M0 (II стадия). Живы 3 пациента в течение 20–26 мес без признаков прогрессирования заболевания (см. таблицу), 2 пациента умерли от прогрессирования через 9 и 59 мес.

Обсуждение

До недавнего времени к ТП при нерезектабельных формах ГХК относились с большим скепсисом ввиду крайне низких показателей безрецидивной и отдаленной выживаемости [16]. Со временем отдельные успехи в комбинированной химиолучевой терапии холангиокарциномы побудили трансплантологов обратить внимание на вновь открывшиеся перспективы комбинированного лечения, а именно на применение химиолучевых методов лечения в качестве неоадъювантной терапии с последующей ТП [17]. За 20 лет разработано множество протоколов ТП при ГХК. Разнообразие схем комбинированного лечения прежде всего обусловлено многолетним опытом того или иного центра. К примеру, модифицированным вариантом комбинированного лечения перихилярной холангиокарциномы с последующей ТП является схема, разработанная испанскими авторами. Она включает высокодозную ДЛТ (суммарно 45 Гр) в сочетании с внутривенным введением 5-фторурацила в первые 3 дня лучевой терапии и последующим переходом на пероральный прием капецитабина вплоть до ТП [18]. Применение такой стратегии позволило добиться пятилетней ОВ 62% [18].

В настоящее время основным протоколом лечения при нерезектабельной ГХК является протокол клиники Мейо, сочетающий комбинированную неоадъювантную химиолучевую терапию с последующей ТП. Применение указанного протокола демонстрирует пятилетнюю ОВ до 75% [13]. Опыт применения этого протокола ирландскими коллегами позволил им добиться пятилетней ОВ 55% [19].

Несмотря на то что стратегия, разработанная в клинике Мейо, за последние годы обрела широкое признание в профессиональном сообществе, ее все еще подвергают критике. По мнению ряда авторов, она имеет слабые стороны [20]. Прежде всего следует отметить, что эта стратегия подразумевает два основополагающих условия: тщательный отбор реципиентов, исключающий регионарное метастазирование и распространение опухоли ниже пузырного протока, а также применение неоадъювантной химиолучевой терапии. Критики этого протокола задают ряд вопросов. Какое из этих двух условий является основным? Что именно послужило основанием для значимого улучшения результатов – применение химиолучевой терапии или тщательный отбор? По-видимому, ответы на эти вопросы можно получить только в дополнительных исследованиях, в которых будет применен тот или иной подход (ТП в сочетании только с неоадъювантной химиолучевой терапией или ТП при тщательном отборе реципиентов).

Еще одним немаловажным фактором является отказ от проведения биопсии. Согласно публикациям клиники Мейо, порядка 80% реципиентов до начала неоадъювантной химиолучевой терапии не имели морфологической верификации. У 50% пациентов не выявили опухоли в удаленном органе [13]. Это ставит под сомнение необходимость проведения химиолучевой терапии в частности и полученные результаты в целом. В МНПЦХТГ у 3 реципиентов из 8 диагноз ГХК после ТП также не был подтвержден. Однако стоит отметить, что ТП в этих ситуациях была оправдана, поскольку значимо улучшала качество жизни пациентов с множественными билиарными стриктурами, страдавших регулярными приступами холангита и развивающимся вторичным билиарным циррозом.

Считаем, что слепое заимствование протокола Мейо не является обязательным. Основополагающим принципом выступает сама идея неоадъювантного лечения в сочетании с тщательным отбором пациентов. Различные методы неоадъювантной терапии можно варьировать в зависимости от опыта и технических возможностей клиник. Примером различных подходов с достижением сопоставимых результатов является представленный опыт двух центров. Единая стратегия обоих стационаров заключалась в устранении механической желтухи и острого холангита, что является отправной точкой и обязательным условием для дальнейшего проведения неоадъювантной терапии и подтверждения контроля прогрессирования процесса у потенциальных кандидатов в листе ожидания. При анализе результатов лечения пациентов с ГХК в двух центрах, несмотря на разный подход к неоадъювантной терапии до ТП, достоверных различий в ОВ от начала лечения (p = 0,162), ОВ после ТП (p = 0,162), выживаемости до прогрессирования (p = 0,463) не отмечено.

Заключение

ТП при нерезектабельной ГХК после проведения неоадъювантного лечения вне зависимости от применяемых методов является весьма перспективным направлением у тщательно отобранных реципиентов. Применение подобных протоколов лечения возможно в клиниках со значительным лечебно-диагностическим арсеналом и большим опытом.

Участие авторов

Гранов Д.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Руммо О.О. – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Тилеубергенов И.И. – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Щерба А.Е. – сбор и обработка материала, написание текста, концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Руткин И.О. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Жуйков В.Н. – сбор и обработка материала, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

Штурич И.П. – сбор и обработка материала, утверждение окончательного варианта статьи.

Поликарпов А.А. – редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Коротков С.В. – сбор и обработка материала, утверждение окончательного варианта статьи.

Шералиев А.Р. – статистическая обработка данных.

Кирковский Л.В. – сбор и обработка материала.

Чернышов Т.М. – сбор и обработка материала.

Моисеенко А.В. – сбор и обработка материала.

Authors contributions

Granov D.A. – concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Rummo O.O. – concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article.

Tileubergenov I.I. – concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article.

Shcherba A.E. – collection and processing of material, writing text, concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article.

Rutkin I.O. – concept and design of the study, editing.

Zhuikov V.N. – collection and processing of material, writing text, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Shturich I.P. – collection and processing of material, approval of the final version of the article.

Polikarpov A.A. – editing, approval of the final version of the article.

Korotkov S.V. – collection and processing of material, approval of the final version of the article.

Sheraliev A.R. – statistical analysis.

Kirkovsky L.V. – collection and processing of material.

Chernishov T.M. – collection and processing of material.

Moiseenko A.V. – collection and processing of material.

Список литературы [References]

1. Sharma P., Yadav S. Demographics, tumor characteristics, treatment, and survival of patients with Klatskin tumors. *Ann. Gastroenterol.* 2018; 31 (2): 231–236. https://doi.org/10.20524/aog.2018.0233
2. Săftoiu A., Cazacu I.M. Bile Duct Tumors. In: Pocket Guide to Advanced Endoscopy in Gastroenterology. Ed. by A. Săftoiu. Springer, Cham., 2023. P. 437–444. https://doi.org/10.1007/978-3-031-42076-4_44
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2022. 252 с.
   Kaprin A.D., Starinskyi V.V., Shakhzadova A.O. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost i smertnost)* [Malignant neoplasms in Russia in 2021 (Morbidity and mortality). Moscow, P.A. Herzen MNIOI – branch of FGBU NMC Radiology of the Ministry of Health of Russia]. Moscow: MNIOI im. PA Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russian)
4. Yoo T., Park S.J., Han S.S., Kim S.H., Lee S.D., Kim T.H., Lee S.A., Woo S.M., Lee W.J., Hong E.K. Proximal resection margins: more prognostic than distal resection margins in patients undergoing hilar cholangiocarcinoma resection. *Cancer Res. Treat.* 2018; 50 (4): 1106–1113. https://doi.org/10.4143/crt.2017.320
5. Ruys A.T., van Haelst S., Busch O.R., Rauws E.A., Gouma D.J., van Gulik T.M. Long-term survival in hilar cholangiocarcinoma also possible in unresectable patients. *World J. Surg.* 2012; 36 (9): 2179–2186. https://doi.org/10.1007/s00268-012-1638-5
6. Molina V., Sampson J., Ferrer J., Sanchez-Cabus S., Calatayud D., Pavel M.C., Fondevila C., Fuster J., García-Valdecasas J.C. Klatskin tumor: diagnosis, preoperative evaluation and surgical considerations. *Cir. Esp.* 2015; 93 (9): 552–560. https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2015.07.003
7. Morales-Cruz M., Armillas-Canseco F., Carpinteyro-Espín P., Domínguez-Rosado I., Mercado M.A. Prognostic value of positive surgical margins after resection of cholangiocarcinoma. Experience at a high-volume hospital center specializing in hepatopancreatobiliary surgery. *Rev. Gastroenterol. Mex.* (Engl. Ed). 2020; 85 (1): 18–24. https://doi.org/10.1016/j.rgmx.201.8.11.011
8. Capobianco I., Rolinger J., Nadalin S. Resection for Klatskin tumors: technical complexities and results. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 3: 69. https://doi.org/10.21037/tgh.2018.09.01
9. Bhardwaj N., Garcea G., Dennison A.R., Maddern G.J. The Surgical management of Klatskin tumours: has anything changed in the last decade? *World J. Surg.* 2015; 39 (11): 2748–2756. https://doi.org/10.1007/s00268-015-3125-2
10. Гранов Д.А., Тилеубергенов И.И., Жуйков В.Н., Поликарпов А.А., Шералиев А.Р., Руткин И.О., Майстренко Д.Н. Комбинированное лечение нерезектабельной опухоли Клацкина с последующей трансплантацией печени. Вопросы онкологии. 2022; S3: 398–399.
    Granov D.A., Tileubergenov I.I., Zhuikov V.N., Polikarpov A.A., Sheraliev A.R., Rutkin I.O., Maistrenko D.N. Combined treatment of unresectable Klatskin tumor followed by liver transplantation. *Voprosy onkologii.* 2022; S3: 398–399. (In Russian)

11. Козлов А.В., Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Моисеенко А.В., Юткин М.В., Шаповал С.В., Турлак А.С., Гранов Д.А. Внутрипротоковая фотодинамическая терапия и ее комбинация с артериальной химиоинфузией в лечении неоперабельных больных опухолью Клацкина. Клиническая практика. 2023; 14 (1): 84–94. https://doi.org/10.17816/clinpract114961
Kozlov A.V., Polikarpov A.A., Tarazov P.G., Moiseenko A.V., Yutkin M.V., Shapoval S.V., Turlak A.S., Granov D.A. Intraductal photodynamic therapy and its combination with intra-arterial chemoinfusion in the treatment of inoperable patients with Klatskin tumor. *Journal of Clinical Practice*. 2023; 14 (1): 84–94. https://doi.org/10.17816/clinpract114961 (In Russian)
12. Liu Y., Sun J., Ma D., Jin B., Shao Z., Wang J., Zhang Z. Palliative locoregional treatment for unresectable nonmetastatic Klatskin tumor: percutaneous transhepatic biliary drainage combined with 3-dimensional conformal radiotherapy. *J. Clin. Gastroenterol.* 2016; 50 (6): 513–517. https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000526
13. Robles R., Figueras J., Turrión V.S., Margarit C., Moya A., Varo E., Calleja J., Valdivieso A., Valdecasas J.C., López P., Gómez M., de Vicente E., Loinaz C., Santoyo J., Fleitas M., Bernardos A., Lladó L., Ramírez P., Bueno F.S., Jaurrieta E., Parrilla P. Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 2004; 239 (2): 265–271. https://doi.org/10.1097/01.sla.0000108702.45715.81
14. Vugts J.J.A., Gaspersz M.P., Roos E., Franken L.C., Olthof P.B., Coelen R.J.S., van Vugt J.L.A., Labeur T.A., Brouwer L., Besselink M.G.H., IJzermans J.N.M., Darwish Murad S., van Gulik T.M., de Jonge J., Polak W.G., Busch O.R.C., Erdmann J.L., Groot Koerkamp B., Buettner S. Eligibility for liver transplantation in patients with perihilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2021; 28 (3): 1483–1492. https://doi.org/10.1245/s10434-020-09001-8. Erratum in: *Ann. Surg. Oncol.* 2021; 28 (Suppl 3): 880.
15. Козлов А.В., Таразов П.Г., Поликарпов А.А., Моисеенко А.В., Урбанский А.И., Юткин М.В., Якшиева Г.М., Гранов Д.А. Антеградная эндобилиарная щипцовая биопсия улучшает диагностику опухоли Клацкина по сравнению с браш-биопсией. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32 (2): 45–54. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-45-54
Kozlov A.V., Tarazov P.G., Polikarpov A.A., Moiseenko A.V., Urbansky A.I., Yutkin M.V., Yakshieva G.M., Granov D.A. Antegrade endobiliary forceps biopsy improves diagnosis of Klatskin tumor compared to brush biopsy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022; 32 (2): 45–54. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-45-54 (In Russian)
16. Meyer C.G., Penn I., James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation*. 2000; 69 (8): 1633–1637. https://doi.org/10.1097/00007890-200004270-00019
17. Schwartz J.J., Hutson W.R., Gayowski T.J., Sorensen J.B. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transplantation*. 2009; 88 (3): 295–298. https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181adc9e5
18. Dopazo C., Lladó L., Fondevila C., Macarulla T., Navalpotro B., Ramos E., Fabregat J., Laquente B., Navasa M., Castells L., Bilbao I., C García Valdecasas J., Charco R. Applicability and results of liver transplant combined with neoadjuvant chemoradiotherapy in the treatment of unresectable hilar cholangiocarcinoma. *Cir. Esp.* (Engl. Ed.). 2021; 99 (3): 190–199. English, Spanish. https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2020.06.009
19. Zaborowski A., Heneghan H.M., Fiore B., Stafford A., Gallagher T., Geoghegan J., Maguire D., Hoti E. Neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable hilar cholangiocarcinoma: the Irish experience of the Mayo protocol. *Transplantation*. 2020; 104 (10): 2097–2104. https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003114
20. Sapisochin G., Hibi T., Toso C., Man K., Berenguer M., Heimbach J., Greten T.F., Pugh T.J., Dawson L.A., Mazzaferro V. Transplant oncology in primary and metastatic liver tumors: principles, evidence, and opportunities. *Ann. Surg.* 2021; 273 (3): 483–493. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004071

Сведения об авторах [Authors info]

Гранов Дмитрий Анатольевич – доктор мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУ "РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова" Минздрава России. https://orcid.org/00000-0002-8746-8452. E-mail: dmitriigranov@gmail.com

Руммо Олег Олегович – доктор мед. наук, профессор, академик НАН Беларуси, директор ГУ "Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии". https://orcid.org/00000-0001-7023-4767. E-mail: olegrumm@tut.by

Тилеубергенов Инхат Ибрагимович – канд. мед. наук, руководитель группы трансплантационной хирургии ФГБУ "РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова" Минздрава России. https://orcid.org/00000-0002-8757-1361. E-mail: inkhat@mail.ru

Щерба Алексей Евгеньевич – доктор мед. наук, профессор, заместитель директора по хирургической работе ГУ "Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии". https://orcid.org/00000-0003-0569-6150. E-mail: aleina@tut.by

Руткин Игорь Олегович – канд. мед. наук, заместитель главного врача по хирургии ФГБУ "РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова" Минздрава России. https://orcid.org/00000-0002-9018-0433. E-mail: operblock@ya.ru

Жуйков Владимир Николаевич – врач-хирург группы трансплантационной хирургии ФГБУ "РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова" Минздрава России. https://orcid.org/00000-0003-1143-6654. E-mail: zhuikov.v@mail.ru

Штурич Иван Павлович – канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением трансплантации ГУ "Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии". https://orcid.org/0009-0002-3017-8058. E-mail: ivan.shturich@mail.ru

Поликарпов Алексей Александрович – доктор мед. наук, врач отделения ангиографии ФГБУ "РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова" Минздрава России. https://orcid.org/00000-0002-7683-5042. E-mail: pol1110@mail.ru

Коротков Сергей Владимирович – канд. мед. наук, доцент, заведующий отделом трансплантологии (трансплантации печени и гепатобилиарной хирургии) ГУ "Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии". https://orcid.org/0000-0002-8536-6911. E-mail: skorotkov@tut.by

Шералиев Аслан Рахимджонович – научный сотрудник отдела трансплантологии и клеточных технологий ФГБУ "РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова" Минздрава России. https://orcid.org/00000-0001-9103-975X. E-mail: sherali.aslan@gmail.com

Кирковский Леонид Валерьевич – канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением портальной гипертензии (хирургической) ГУ "Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии". https://orcid.org/0000-0002-7852-4555. E-mail: kirkovsky@mail.ru

Чернышов Тарас Михайлович – врач-хирург отделения портальной гипертензии (хирургической) ГУ "Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии". https://orcid.org/0009-0005-8588-4622. E-mail: chetargow@gmail.com

Моисеенко Андрей Викторович – канд. мед. наук, врач отделения ангиографии ФГБУ "РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова" Минздрава России. https://orcid.org/00000-0002-1011-4533. E-mail: med_moiseenko@mail.ru

Для корреспонденции*: Жуйков Владимир Николаевич – 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 70, Российская Федерация. Тел.: +7-965-033-19-34. E-mail: zhuikov.v@mail.ru

Dmitrij A. Granov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Supervisor, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology. https://orcid.org/00000-0002-8746-8452. E-mail: dmitriigranov@gmail.com

Oleg O. Rummo – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, Director of the State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology". https://orcid.org/0000-0001-7023-4767. E-mail: olegrumm@tut.by

Inhat I. Tileubergenov – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Transplant Surgery Group, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology. https://orcid.org/00000-0002-8757-1361. E-mail: inkhat@mail.ru

Alexey E. Shcherba – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Surgical Work, State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology". https://orcid.org/0000-0003-0569-6150. E-mail: aleina@tut.by

Igor O. Rutkin – Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgery, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology. https://orcid.org/00000-0002-9018-0433. E-mail: operblock@ya.ru

Vladimir N. Zhuikov – Surgeon of Department of Surgery #2 and Transplant Surgery Group, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology. https://orcid.org/00000-0003-1143-6654. E-mail: zhuikov.v@mail.ru

Ivan P. Shturich – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Transplant Surgery Department, State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology". https://orcid.org/0009-0002-3017-8058. E-mail: ivan.shturich@mail.ru

Aleksey A. Polikarpov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Physician, Angiography Department, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology. https://orcid.org/00000-0002-7683-5042. E-mail: pol1110@mail.ru

Sergey V. Korotkov – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Transplant Surgery Department (Liver Transplantation and Hepatobiliary Surgery), State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology". https://orcid.org/0000-0002-8536-6911. E-mail: skorotkov@tut.by

Aslan R. Sheraliev – Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Department of Transplant Surgery and Cell Technology, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology. https://orcid.org/00000-0001-9103-975X. E-mail: sherali.aslan@gmail.com

Leonid V. Kirkovsky – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Portal Hypertension Department (Surgical), State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology". https://orcid.org/0000-0002-7852-4555. E-mail: kirkovsky@mail.ru

Taras M. Chernyshov – Surgeon, Portal Hypertension Department, State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology". https://orcid.org/0009-0005-8588-4622. E-mail: chetargow@gmail.com

Andrey V. Moiseenko – Cand. of Sci. (Med.), Physician, Angiography Department, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology. https://orcid.org/00000-0002-1011-4533. E-mail: med_moiseenko@mail.ru

For correspondence*: Vladimir N. Zhuikov – 70, Lenigradskaya str., St. Petersburg, 197758, Russian Federation. Phone: +7-965-033-19-34. E-mail: zhuikov.v@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 8.02.2024. Принята к публикации 25.06.2024.
Received 8 February 2024. Accepted for publication 25 June 2024.